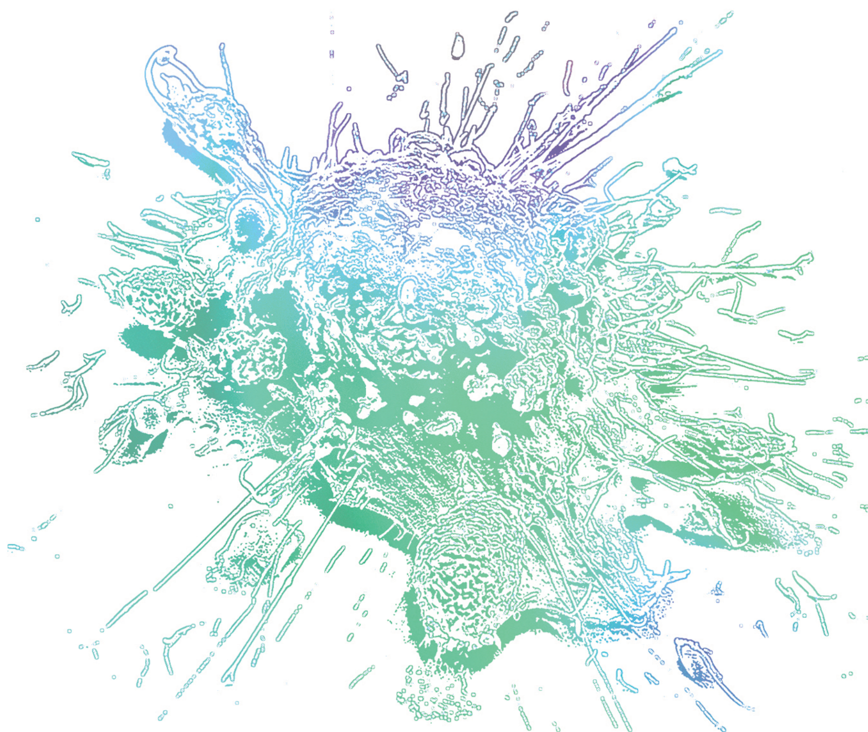
المـوت الخـلوي

مقدمة وأنواعه وتطبيقاته العلاجية



فكرة وتحرير

البروفسور فارس بن قليل العنـزي


بسم الله الرحمن الرحيم

المــوت الخـلوي

مقدمة وأنواعه وتطبيقاته العلاجية

صاحب الفكرة والمحرر

البروفسور فارس بن قليل العنـزي

الكتاب: الموت الخلوي
مقدمة وأنواعه وتطبيقاته العلاجية

المؤلف: أ.د/ فارس العنزي

تصميم الغلاف: داليـا ســالم
التنسيق والإخراج الفني: داليا ســالم

رقم الإيداع: ٢٠٠١٨ / ٢٠٢٥
الترقيم الدولي: ٢ ـ ٢٠ـ ٨٢٥٣ـ ٦٣٣ـ ٩٧٨

© دار بدائل للطبع والنشر والتوزيع
١١٨ شارع محيي الدين أبوالعز، المهندسين، الجيزة، مصر
الرقم البريدي: ١٢٤١١
موبايل: ٠١١٢٩٥٥٥٥٨٣ (٢+)
تليفون: ٠٢٣٧٤٩٤٧٥٧
Facebook\ :dar.badael

المــوت الخـلوي

مقدمة وأنواعه وتطبيقاته العلاجية

صاحب الفكرة والمحرر

البروفسور فارس بن قليل العنزي

الطبعة الأولى

١٤٤٧-٢٠٢٥



دار الكتب المصرية
فهرسة أثناء النشر
إعداد إدارة الشؤون الفنية

العنزى، فارس بن قليل
الموت الخلوى : مقدمة و أنواعه وتطبيقاته العلاجية / فارس بن قليل العنزى - ط١ - الجيزة : دار بدائل للطبع والنشر والتوزيع - ٢٠٢٥

٢٥١ ص، ٢١,٥سم

تدمك: ٢-٢٠-٨٢٥٣-٦٣٣-٩٧٨
١- الموت (أحياء)
٢- الاحياء ، علم ٣- الخلايا
أ. العنوان

رقم الإيداع: ٢٠٢٥/٢٠٠١٨ التاريخ: ٢٠٢٥/٨/١٧

شكر وتقدير

أتقدم بالشكر والتقدير للمؤلفين الذين وردت أسمائهم في هذا الكتاب والذين كان لهم الدور البارز في إثراء القارئ الكريم، والمؤلفون هم:

الرقم	الاسم	مقر العمل
١	أد. أيات بنت بدر الغفاري	أستاذ العلوم الطبية الحيوية جامعة الملك عبدالعزيز–جده
٢	د. أوال بنت زكي حسين	استشاري مناعة المختبر الاقليمي –الدمام
٣	د. بندر بن خالد المطيري	صيدلي أول مدينة الملك فهد الطبية –الرياض
٤	د. حنان بنت محمد أيوب	استشاري المناعة والحساسية– اطفال مستشفى شرق جده
٥	د. طلعت بن عبد الله البخاري	أستاذ مشارك في علم المناعة جامعة ام القرى – مكة
٦	أد. علي الجابري	أستاذ في علم المناعة جامعة السلطان قابوس–عمان
٧	د. فاضل بن حسن الحبابي	استشاري الفيروسات المختبر الاقليمي –الرياض

٨	أد. محمد بن ونيس الربيع	أستاذ في علم المناعة جامعة الملك عبد العزيز–جده
٩	د. محمد بن صالح بامقا	استشاري الاحياء الدقيقة المستشفى العسكري –الهدا
١٠	د. نمر بن فهيد السبيلة	أستاذ مشارك في علم الادوية جامعة حفر الباطن

مقدمة الكـتاب

بسم الله والصلاة والسلام على رسول الله...وبعد:

فقد بدأت فكرة الكتاب منذ أكثر من ٢٠ سنة، ولندرة الكتب العربية المتخصصة، ولسرعة تطور هذا الفرع من العلوم وتداخلاته الدقيقة بمختلف فروع الطب؛ فقد رأيت بدء تنفيذ الفكرة بدعوة زملاء كرام ليساهم كلٌ بدوره في رصد جميع التطورات الحديثة في هذا الحقل.

ولأن الكتاب موجه للمجتمع العربي الكريم؛ فقد حرصنا على الاختصار وعدم الإطالة، مع وضع مراجع لمن رغب بالاستزادة. والكتاب الذي بين أيديكم يهدف إلى تسليط الضوء على أهم الاكتشافات في مجال موت الخلايا، وإبراز ما له علاقة مباشرة بحياة الناس. وقد جاء الكتاب في تسعة فصول، وتناول موضوعات في العدوى والإيدز والأمراض العصبية وسرطان الثدي وسرطان الدم والأمراض المناعية الذاتية وأمراض القلب، وأخيرا التطبيقات العلاجية للموت الخلوي . وقد تم تدعيم الكتاب بصور وجداول، كما حرصنا أشد الحرص على التدقيق اللغوي والاستدلال من مصادر علمية معتبرة وتدوينها بمكانها.

وآمل أن يجد القارئ الكريم في ثنايا صفحات هذا الكتاب ما هو ماتع ومفيد، وهو إصدار جال في خاطري منذ أعوام عديدة أن أصنفه باللغة العربية؛ ليستفيد منه القرّاء على اختلاف مستوياتهم الثقافية. وختامًا أتوجه بوافر الشكر والامتنان للزملاء الأفاضل الذي شاركوني هذا الإنجاز .

صاحب الفكرة والمحرر

البروفسور فارس العنزي

فهرس الكتاب

الفصل الأول

مقدمة: الأساسيات والآليات

المؤلفان

أ.د. محمد الربيــع

د. بندر خالد المطيري

مقــدمة:

بدأ الاهتمام بمفهوم موت الخلايا كعملية منظمة ومبرمجة في أواخر القرن التاسع عشر.

- **كارل فوجت في عام ١٨٤٢: كان من أوائل من وصفوا موت الخلايا الطبيعي أثناء التطور الجنيني.**
- **رودولف فيرشو في منتصف القرن التاسع عشر: لاحظ أهمية موت الخلايا في العمليات الفيزيولوجية.**

لكن المصطلح الحديث "Apoptosis“ " موت الخلايا " لم يظهر حتى عام ١٩٧٢، عندما نشر كل من:

- **جون كير**
- **أندرو وايلي**
- **آلان كوري**
- **ورقتهم البحثية الرائدة في "مجلة السرطان البريطانية"، التي وصفوا فيها هذه العملية المميزة شكليًا وبيولوجيًا عن التنخر "Necrosis" لقد استمدوا مصطلح "موت الخلايا" من الكلمة اليونانية التي تعني "تساقط الأوراق من الشجرة"؛ للإشارة إلى كيف أن الخلايا تتخلص من نفسها بطريقة منظمة.**

أقــوال العــلماء:

- جون كير، أندرو ويلي، وآلان كوري (١٩٧٢: "إن الموت الخلوي المبرمج يمثل نمطًا متميزًا ومهمًا من موت الخلايا الذي يلعب دورًا حاسمًا في كل من العمليات الفسيولوجية والمرضية". (Kerr, J. F. R., Wyllie, A. H., & Currie, A. R. (1972). Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *British journal of cancer*, *26*(4), 239.)

- روبرت هورفيتز (Robert Horvitz) وزملاؤه (الحائزون على جائزة نوبل في عام ٢٠٠٢: أدت أبحاثهم الرائدة على دودة *Caenorhabditis elegans* إلى تحديد الجينات الرئيسة التي تنظم عملية الموت الخلوي المبرمج؛ مما أظهر أنها عملية نشطة ومتحكم بها جينيًا. (Brenner, S. (1974). The genetics of *Caenorhabditis elegans*. *Genetics*, *77*(1), 71-94.; Sulston, J. E., & Horvitz, H. R. (1977). Post-embryonic cell lineages of the nematode, *Caenorhabditis elegans*. *Developmental biology*, *56* (1), 110-156.)

لقد أصبح من الواضح بشكل متزايد أن موت الخلايا المبرمج (الطبيعي أو الفسيولوجي) يلعب دورًا رئيسًا في الإمراضية المتعلقة بالعديد من الأمراض

التي تصيب الإنسان، ومنها على سبيل المثال لا الحصر: اعتلالات الأعصاب والسرطان. وعليه، فإن موت الخلايا المبرمج قد يكون هدفًا علاجيًا تتم من خلاله معالجة كثير من الأمراض. في هذا المقال سوف نقوم بمراجعة مختصرة لعملية تنظيم موت الخلايا المبرمج وعلاقته بالعديد من آليات الإمراضية.

هناك نوعان رئيسان من موت الخلايا المبرمج: أحدهما التنخر، والثاني موت الخلايا المبرمج. وعلى العكس من موت الخلايا المبرمج، فإن التنخر لا يحدث بصورة طبيعية في أي مساق من مساقات النمو، كما لا يحتاج إلى أي ظهور بروتينات معينة. إن التنخر يحدث بسبب عوامل خارجية: كنقص الأكسجين، والسموم، والحرارة الشديدة، والأشعة. وعندما تموت الخلايا تخرج منها محتويات الليزوزوم والحبيبات، وتؤدي هذه الإفرازات إلى حدوث عملية الالتهاب. على العكس من التنخر، فإن الموت المبرمج للخلايا لا يسبب الالتهاب، وتقوم الخلايا البالعة وحيدات النوى بابتلاع الخلايا الميتة بواسطة الموت المبرمج للخلايا، ولذلك فإن دور موت الخلايا المبرمج هو إزالة الخلايا الضارة أو التالفة أو غير المرغوب فيها. إن موت الخلايا المبرمج هو عملية خلوية نشطة ومعقدة ومنظمة بإحكام. كما يصاحب كل مرحلة من مراحل الموت المبرمج للخلايا عدد من التغيرات الشكلية المعروفة تمامًا لدى العلماء والباحثين، وتشمل هذه التغيرات: انكماش النواة، وتكسّر السيتوبلازم شكل هلالين على طول الغلاف النووي، وفقاعات في الغشاء البلازمي، وأخيرًا ابتلاعها من الخلايا البالعة الكبيرة.

التعريف العلمي الصحيح للموت الخلوي المبرمج

الموت الخلوي المبرمج: هو عملية موت خلوي منظمة ومتحكم بها جينيًا، تلعب دورًا حيويًا في الحفاظ على توازن الأنسجة، والتطور الطبيعي، والتخلص من الخلايا التالفة أو المصابة أو غير الضرورية. يتميز الموت الخلوي المبرمج بسلسلة من الأحداث الخلوية والجزيئية المتميزة التي تؤدي إلى انكماش الخلية، وتكثف الكروماتين، وتفتت النواة، وتكوين أجسام استماتية يتم التهامها بسرعة بواسطة الخلايا المجاورة أو الخلايا البلعمية دون إحداث التهاب كبير.

آلية حدوث موت الخلايا المبرمج

تتضمن آلية الموت الخلوي المبرمج مسارين رئيسان:

١. **المسار الخارجي أو مسار مستقبلات الموت الخلوي**

- يبدأ هذا المسار عندما ترتبط جزيئات إشارة خارج الخلية مثل "TNF-α" أو"Fas ligand " بمستقبلات الموت الموجودة على سطح الخلية مثل"TNF-R" أو" Fas " على التوالي.
- يؤدي الارتباط إلى تجمع بروتينات داخل الخلايا لتكوين مركب يسمى " DISC ".
- يقوم DISC بتنشيط كاسبيز-٨ وهو إنزيم بروتيني يعمل كمحفز لبقية سلسلة الكاسبيز.

- يؤدي تنشيط كاسبيز-٨ إلى تنشيط كاسبيزات أخرى مثل (كاسبيز-٣) التي تقوم بتنفيذ عملية الموت الخلوي عن طريق تحطيم البروتينات الهيكلية والوظيفية في الخلية. (Ashkenazi, A., & Dixit, V. M. (1998). Death receptors: signaling and modulation. *Science*, *281*(5381), 1305-1308.)

٢. **المسار الداخلي أو مسار الميتوكوندريا**

- يُنشط هذا المسار استجابة للإشارات داخل الخلية مثل تلف الحمض النووي، والإجهاد التأكسدي، ونقص عوامل النمو.
- تؤدي هذه الإشارات إلى تغييرات في الغشاء الخارجي للميتوكوندريا؛ مما يسمح بإطلاق بروتينات مثل سيتوكروم-سي إلى السيتوبلازم.
- في السيتوبلازم، يرتبط سيتوكروم-سي ببروتين"Apaf-1 " لتكوين مركب يسمى الأبوسوم.
- يقوم الأبوسوم بتنشيط كاسبيز-٩، الذي يقوم بدوره بتنشيط كاسبيزات التنفيذ مثل (كاسبيز-٣)؛ لإتمام عملية الموت الخلوي.
- تلعب عائلة بروتينات" بي سي ال- ٢ واخواتها" " Bcl-2 " دورًا حاسمًا في تنظيم هذا المسار عن طريق التحكم في نفاذية الغشاء الخارجي للميتوكوندريا. (Green, D. R., & Kroemer, G.

(2004). The pathophysiology of mitochondrial cell death. Nature neuroscience, 7(7), 661-669.)

أهمية الموت الخلوي المبرمج

للموت الخلوي المبرمج أدوار حيوية ومهمة في العديد من العمليات البيولوجية، بما في ذلك:

- **التطور الجنيني**: يلعب دورًا أساسيًا في تشكيل الأعضاء والأنسجة عن طريق إزالة الخلايا غير الضرورية (مثل الخلايا الموجودة بين الأصابع أثناء تكوين اليد).
- **الحفاظ على توازن الأنسجة**: يوازن بين تكاثر الخلايا وموتها للحفاظ على عدد الخلايا المناسب في الأنسجة المختلفة.
- **الجهاز المناعي**: ضروري لتطور الخلايا المناعية والتخلص من الخلايا المناعية الذاتية التي قد تسبب أمراض المناعة الذاتية، وكذلك التخلص من الخلايا المصابة بالفيروسات.
- **منع السرطان**: يساعد في إزالة الخلايا التي تحمل تلفًا في الحمض النووي أو التي بدأت في النمو بشكل غير طبيعي، وبالتالي يمنع تطور الأورام.
- **وظيفة الجهاز العصبي**: يساهم في تشكيل الاتصالات العصبية وإزالة الخلايا العصبية الزائدة أثناء التطور.

عوامل موت الخلايا المبرمج

هناك العديد من العوامل التي يمكن أن تحفز الموت الخلوي المبرمج، وتشمل:

- **إشارات خارجية**: ارتباط الليجندات بمستقبلات الموت مثل "TNF-R" أو" Fas "
- **إشارات داخلية**:
  - تلف الحمض النووي الناتج عن الإشعاع أو المواد الكيميائية.
  - الإجهاد التأكسدي الناتج عن تراكم الجذور الحرة.
  - نقص عوامل النمو أو البقاء على قيد الحياة.
  - الإجهاد الشبكي الإندوبلازمي
  - تراكم البروتينات غير المطوية.
- **الإشارات المناعية**: السيتوكينات التي تفرزها الخلايا المناعية مثل. (IFN-γ)

أمثلة على الموت الخلوي المبرمج:

- **تشكيل الأصابع**: موت الخلايا بين الأصابع في الجنين يؤدي إلى فصلها.
- **تطور الجهاز العصبي**: إزالة حوالي ٥٠٪ من الخلايا العصبية التي تتكون أثناء التطور لضمان تكوين اتصالات عصبية دقيقة.

- **التخلص من الخلايا المصابة بالفيروسات**: الخلايا المناعية تحفز الموت الخلوي المبرمج في الخلايا المصابة بالفيروسات لمنع انتشار العدوى.
- **تجديد بطانة الرحم أثناء الدورة الشهرية**: موت الخلايا في الطبقة الداخلية للرحم يؤدي إلى نزول الدورة الشهرية.
- **تطور الخلايا اللمفاوية التائية في الغدة الزعترية**: يتم التخلص من الخلايا التائية التي تتعرف على المستضدات الذاتية لتجنب أمراض المناعة الذاتية.

مراحل الموت الخلوي المبرمج:

يمكن تقسيم الموت الخلوي المبرمج إلى عدة مراحل متميزة:

١. **إشارات البدء**: تتلقى الخلية إشارة داخلية أو خارجية تؤدي إلى تفعيل مسارات الموت الخلوي.

٢. **مرحلة التنظيم**: يتم فيها التحكم في مسارات الموت الخلوي بواسطة بروتينات محفزة او مثبطة مثل عائلة "بي سي أل-٢"

٣. **مرحلة التنفيذ**: يتم تنشيط كاسبيزات التنفيذ مثل (كاسبيز-٣ و-٧) التي تقوم بتفكيك البروتينات الخلوية المهمة.

٤. **مرحلة التفكك وتكوين الأجسام الميتة**: تنكمش الخلية، ويتكثف الكروماتين، وتتفتت النواة، وينقسم السيتوبلازم لتكوين حويصلات صغيرة محاطة بالغشاء تسمى الجسيمات الميتة.

٥. **مرحلة الالتهام**: يتم التعرف على الأجسام الاستماتية وابتلاعها بسرعة بواسطة الخلايا البلعمية أو الخلايا المجاورة دون إطلاق محتوياتها إلى البيئة المحيطة؛ مما يمنع حدوث التهاب. .(Elmore, S. (2007). Apoptosis: a review of programmed cell death. Toxicologic pathology, 35(4), 495-516.

مراحل الموت الخلوي بالتنخر :

النخر هو شكل آخر من أشكال موت الخلايا الذي يختلف بشكل كبير عن الموت الخلوي المبرمج، ويحدث النخر عادةً نتيجة لإصابة حادة أو نقص في إمدادات الدم أو التعرض للسموم، وله مراحل عدة تشمل:

١. **انتفاخ الخلية**: تفقد الخلية قدرتها على تنظيم حركة الأيونات والماء عبر غشائها؛ مما يؤدي إلى دخول الماء وانتفاخ الخلية والعضيات.

٢. **تمزق الغشاء الخلوي**: يؤدي الانتفاخ الشديد إلى تمزق الغشاء الخلوي وإطلاق محتويات الخلية إلى البيئة المحيطة.

٣. **التهاب**: إطلاق محتويات الخلية يحفز استجابة التهابية في الأنسجة المحيطة؛ مما يجذب الخلايا المناعية إلى المنطقة.

٤. **تفكك العضيات**: تتضرر العضيات داخل الخلية وتتحلل.

٥. **تحلل النواة**: تتضرر النواة وتتحلل بشكل غير منظم.

جدول ١

الاختلاف في الخصائص والتغيرات الشكلية بين الموت الخلوي المبرمج والموت الخلوي بالتنخر.

الخاصية	الموت الخلوي المبرمج	الموت الخلوي بالتنخر
الآلية	عملية منظمة ومتحكم بها جينيًا	عملية غير منظمة تحدث نتيجة للإصابة
حجم الخلية	انكماش	انتفاخ
الغشاء الخلوي	يبقى سليمًا مع تكوين فقاعات تؤدي إلى تكوين الجسيمات الميتة	يتمزق
النواة	تكثف الكروماتين، تفتت منظم	تحلل غير منظم
العضيات	تبقى سليمة نسبيًا حتى تكوين الجسيمات الميتة	تتضرر وتتحلل
محتويات الخلية	تبقى داخل الجسيمات الميتة	يتم إطلاقها إلى البيئة المحيطة
الالتهاب	لا يحدث أو يحدث بشكل ضئيل جدًا	يحدث التهابًا كبيرًا
استهلاك الطاقة	عملية نشطة تتطلب طاقة	عملية سلبية لا تتطلب طاقة
الدور الفسيولوجي	مهم في التطور، توازن الأنسجة، المناعة، ومنع السرطان	يحدث عادةً في الظروف المرضية

الأمراض المرتبطة بانخفاض موت الخلايا المبرمج:

أولًا: أمراض المناعة الذاتية:

إن الخلل في آلية التخلص من خلايا الدم البيضاء اللمفاوية من نوع (تي) المعيبة بخلل؛ حيث تتفاعل ضد بروتينات أجسامنا، هو عامل مهم ومسبب في ابتداء واستمرار العديد من أمراض المناعة الذاتية مثل: الذئبة الحمراء، والتهاب المفاصل الروماتزمي. وتشترك أمراض المناعة الذاتية بسمات مشتركة منها: عدم التوازن بين إنتاج وفقدان الخلايا اللمفاوية وخلل في موت تلك الخلايا. وتجدر الإشارة إلى أن جميع المسببات المحتملة للموت المبرمج للخلايا مثل الستيرويدات والسيكلوفوسفاميد، هي من بين العلاجات المعروفة لأمراض المناعة الذاتية. ومن المرجح أن يكون الداء السكري المعتمد على الإنسولين "DM" مرتبطًا بتثبيط الموت المبرمج للخلايا. ولقد تم اكتشاف مقاومة الخلايا اللمفاوية نوع تي للموت المبرمج للخلايا لدى الفئران غير البدينة والمصابة بالسكري، وكان ذلك مرتبطًا بتغير ترتيب بروتين "Bcl-xL" المضاد للموت المبرمج للخلايا لدى الخلايا اللمفاوية نوع تي. كما وجد العلماء أن كلًا من الخلايا اللمفاوية نوعي (تي) و(بي) المأخوذة من المصابين بالداء

السكري المعتمد على الإنسولين والمعرضين لخطر الإصابة بهذا المرض تفتقد لوجود جين فاز، وأدى هذا إلى افتراض أن فقدان تحمل السكر لدى مرضى السكري قد يمكن تفسيره جزئيًا من خلال عدم وجود جين فاز. يتم تدمير الخلايا اللمفاوية بي بواسطة الخلايا اللمفاوية تي المسممة للخلايا باستخدام بيرفورين أو قرإنزيم كجزيئات مدمرة.

ثانياً: سرطانات الدم:

لوحظ بأن التثبيط الشديد لموت الخلايا المبرمج يمنع التوازن الطبيعي، ويؤدي إلى تكون الأورام في مختلف الأنسجة. أحد أهم الإشارات التسلسلية المتميزة للموت المبرمج للخلايا هو ارتباط جزيء فاز بمستقبله (فاز–ال). تم اكتشاف زيادة في وجود جزيء فاز في الخلايا الجذعية لدى مرضى سرطان الدم المزمن، ومرضى فقر الدم اللاتنسجي، ومرضى خلل التنسج النخاعي بالمقارنة مع الخلايا الجذعية الطبيعية. كما وجد الباحثون بأن وجود جزيء "Bcl–2" بكثرة له ارتباط مع ضعف الاستجابة للعلاج الكيميائي في سرطان الدم الحاد وسرطانات أخرى؛ ولذلك فالعلاج بواسطة العقاقير المحتوية على مضادات ل (Bcl–2) مع قليلات النيكلوتايدات (المادة النووية) يؤدي إلى تحسس الخلايا للدخول في الموت المبرمج للخلايا. يعتبر بروتين بي ٥٣ "p53

" مثبطًا للأورام، ويمكن تعطيله إما عن طريق الحذف أو الطفرة الجينية في العديد من السرطانات التي تصيب الإنسان. وقد لوحظ إما حذف أو وجود طفرة جينية p53 في العديد من أمراض الدم مثل سرطان الدم المزمن. عند أخذ خلايا جذعية من p53 تكون مقاومة لموت الخلايا المبرمج بعد تعرضها لحرارة عالية أوأشعة جاما. وينتشر وجود طفرات في جين "p53 " لدى حوالي ٤٠ ٪ من مرضى سرطان الدم اللمفاوي المزمن. ومثل الأورام الأخرى، فإن الطفرة في جين "p53 " تترافق مع زيادة شدة المرض.

ثالثاً: العدوى الفيروسية:

قد تسبب العدوى الفيروسية أيضًا في موت الخلايا المبرمج من خلال التسميم الفيروسي المباشر للخلايا، أو التسميم بزيادة وجود عامل تنخر الورم "TNF"، أو إحداث إشارات متضاربة للسيطرة على نمو الخلايا. وقد وجد العلماء بأن موت الخلايا المبرمج هو جزء من إمراضية الفيروسات مثل الإصابة بفيروس الإنفلونزا، بينما هناك غيرها من الفيروسات التي يمكن أن تمنع موت الخلايا المبرمج مثل الفيروسات العصوية (بسبب وجود بروتين "p35 " وكما هو حال في الفيروسات العصوية، فإن فيروس الجدري يقوم بإلغاء موت الخلايا المبرمج عن طريق إنتاج مثبطات إنترلوكين–١.

الأمراض المرتبطة بزيادة موت الخلايا المبرمج:

أولًا: الإيدز:

هناك زيادة ملحوظة في زيادة عدد الخلايا البيضاء اللمفاوية المساعدة " Th" بسبب إصابتها بفيروس نقص المناعة المسبب للإيدز؛ فقد أظهرت الدراسات المبكرة بأن خلايا الدم البيضاء اللمفاوية نوع (تي) المأخوذة من عينات الدم للأفراد المصابين بالإيدز كانت حساسة للغاية لموت الخلايا المسبب في المختبر. أصبح من الواضح الآن أن الخلايا اللمفاوية المساعدة هي ليست فقط المستهدفة بموت الخلايا المبرمج في عدوى فيروس نقص المناعة البشرية "HIV"، وإنما أيضًا الخلايا اللمفاوية ذات السمية نوع " CTL"

ثانياً: أمراض الأعصاب:

إن موت الخلايا العصبية هو الخاصية المميزة لهذه الأمراض بما فيها: السكتة الدماغية، وإصابات الدماغ، وإصابات الحبل الشوكي، والتصلب الضموري، ومرض الزهايمر، ومرض باركنسون. وبالنظر إلى أن قدرة أنسجة الجهاز العصبي المركزي على التجدد محدودة للغاية، فإنه من الأهمية القصوى الحد من الأضرار الناجمة عن موت الخلايا العصبية. هناك عاملان مهمان

للأمراضية: أولًا وجود كميات كبيرة من بروتين بي سي أل–٢، وثانيًا: وجود عامل النمو العصبي والنسيجي خارج الخلية؛ مما يؤثران على موت الخلايا العصبية. تلعب الكاسبيزات (الإنزيمات الهدامة) دورًا محوريًا في حدوث مجموعة من الاضطرابات العصبية؛ ففي الأمراض العصبية الحادة يحدث كل من التنخر وموت الخلايا المبرمج بواسطة الكاسبيز. وقد وجد أن مرض الزهايمر يتميز بتراكم مستمر للببتيد بيتا أميلويد. وقد وجد عدة باحثين مؤخرًا أن بروتينات بيتا أميلويد تحفز الخلايا العصبية نحو موت الخلايا المبرمج. وكشف تحليل التركيبة الخلوية العصبية أنها بدأت التغيرات الشكلية للموت المبرمج للخلايا بعد تعرضها لبروتين بيتا أميلويد. إن تعرض الخلايا العصبية المزروعة في المختبر لتثبيط الكاسبيز يحمي الخلايا العصبية من الموت المبرمج للخلايا بما يتفق مع دور متتاليات موت الخلايا المبرمج في أمراض الأعصاب الانحلالية المسببة بوساطة بيتا أميلويد.

ثالثاً: تصلب (احتشاء) عضلة القلب:

يعتقد أن موت الخلايا المبرمج هو السبب الوحيد لموت الخلية في تصلب عضلة القلب لدى الإنسان، كما لوحظ موت الخلايا المبرمج في ثلاث مناطق مختلفة: (أ) في لب منطقة التصلب بالقلب. (ب) في المنطقة الحدودية

للاحتشاء. (ج) في عضلة القلب الحية بعيدًا عن منطقة التصلب. وقد تبين في النموذج الحيواني أن زيادة الموت المبرمج للخلايا في المناطق البعيدة عن منطقة الاحتشاء يرتبط مع زيادة في التعبير عن البروتينات المشاركة في مرحلة ما قبل الموت المبرمج للخلايا مثل: "p53 ".

REFERENCES:

1. Alenzi FQ. Links between apoptosis, proliferation and the cell cycle. Br J Biomed Sci. 2004;61(2): 99-102. Review.
2. Alenzi FQ. Apoptosis and eosinophils. Regulation and clinical relevance.Saudi Med J. 2008 May;29(5): 643-56. Review.
3. Alenzi FQ, Alenazi BQ, Ahmad SY, Salem ML, Al-Jabri AA, Wyse RK. The haemopoietic stem cell: between apoptosis and self-renewal. Yale J Biol Med. 2009 Mar;82(1): 7-18. Review.
4. Alenzi FQ, Warrens AN. Cellular and molecular themes in apoptosis.
5. Wien Klin Wochenschr. 2003 Sep 15;115(15-16): 563-74. Review.
6. Alenzi FQ. Apoptosis and diseases: regulation and clinical relevance.
7. Saudi Med J. 2005 Nov;26(11): 1679-90. Review.

الفصل الثاني

دور الموت الخلوي في عدوى الميكروبات

المؤلف

د. محمد بامقا

مقدمة:

يعتبر الموت الخلوي أهم ردة فعل للعدوى الميكروبية كما سنعرف هنا لاحقًا في هذا الجزء من الكتاب. تعتبر العدوى الميكروبية تحديًا كبيرًا لكل خلية في جسم الإنسان، وخصوصًا الخلايا المعنية مكان دخول الميكروب منها للجسم وبعدها الانتشار لكل الجسم. نشير أن جهاز الموت الخلوي، لو جاز التعبير، وما يحركه في تفاعله مع العدوى الميكروبية، وما قد لوحظ تفاعله في عدة إصابات ميكروبية [١]. دراسات عدة لخصت وجود بروتينات ميكروبية في حالة الموت الخلوي عند الإصابة الميكروبية لا يعرف عنها الكثير، وكيف تتفاعل هذه عند العدوى، وما يحدث لاحقا عند الموت الخلوي للخلية [٢]. كما لا يوجد الكثير من المعلومات كيف تتفاعل هذه البروتينات التي تظهر في الإصابة الميكروبية للخلية، التي تؤدي للموت الخلوي في نهاية الأمر، لكن البروتينات هذه يرشح أن لها وظائف متعددة غير محددة [٣]. من بعض هذه الوظائف المساهمة في بداية انطلاق طرق إشاراتية غير محددة في جهاز الموت الخلوي. في دراسات أخرى، وجد أن هناك ميكروبات ممرضة لها علاقة في الموت الخلوي إما أن تكون في استحثاثه أو في منعه [٤]. تطرقت دراسات عدة أمثلة لميكروبات، ووصفتها أنها لها مسارًا ملاحظًا في الموت الخلوي، على سبيل المثال ميكروب الدرن [٥] وفيروس الهربس [٦]. من أهم التحديات

الحاضرة للعمل بها في الدراسات القادمة فهم كيف لهذه الميكروبات أن تعمل لإشعال جهاز الموت الخلوي. وجود مستحثات جزيئية في الخلية تسبب الموت الخلوي [٧]، وهذه ممكن تكون جزيئًا واحدًا أو عدة جزيئات تعرف لاحقًا في هذه السطور القادمة من هذا الطرح للموت الخلوي مسببًا ذلك العدوى الميكروبية، لو وجدت علاقة.

تصور عام للعدوى والموت الخلوي

عدد كبير من الكيميائيات والمواد المهاجمة للخلية وجدت أنها تحث على الموت الخلوي داخل الخلية. هذه المواد تجعل الخلية تحت تأثير قوي منها؛ لكونها تتواجد داخلها وتؤثر في نهاية الأمر على الخلية، ومن ثم استحثاث الخلية بطريقة أو بأخرى على بدء الموت الخلوي [٨]. على الرغم أن الخلايا تختلف بين بعضها في هذه الطريقة المؤدية للموت الخلوي. ولوحظ كذلك أن بعض الخلايا يحث فيها الموت الخلوي بسرعة عن غيرها، وتموت الخلية على إثرها مثل: الخلايا اللمفاوية غير البالغة والخلايا المتعادلة "النيتروفيل"، ويحدث بها ذلك بسرعة [٩]، ولكن كمثال آخر الفيبروبلاسات يحدث فيها بقوة أكثر من غيرها من الخلايا [١٠]. تقريبا هذا هو الحال في خلايا الجسم من حيث السرعة والاستجابة للمستحثات الكيميائية في الخلية المؤدية للموت

الخلوي في طرق متعددة ممكن لكل منها أن تدرس على حدة في دراسات مستقبلية. وبشكل عام، فإن الخلايا عند احتكاكها أو تعرضها للميكروبات تمثل تحديًا كبيرًا فائقًا عن قدرة الخلايا للحياة بشكل طبيعي كما هو الحال بدون العدوى، وهذا التهديد يرجع لضراوة الميكروبات نفسها في العدوى. ومن الطبيعي الاعتقاد أن الموت الخلوي يشتعل بالعدوى والمحرك الأساسي له. الموت الخلوي هو ردة فعل لعدوى الميكروبات للخلية وتصور نمطي يجب حدوثه، مع أن الخلية ممكن أن تموت طبيعيًا من غير عدوى.

الميكروبات بشكل عام ومدهش تختلف في هذا بين بعضها البعض، البكتريا على سبيل المثال تغطي وتعطي طيفًا واسعًا من التفاعلات المحثة للموت الخلوي [١١]، وهناك بعض الدراسات تشير لخلية بكتيرية واحدة وجد أنها تطورت لتجعل من نفسها منخرطة في الامراضية بين الإنسان والميكروب [١٢]. من المعروف هناك عدد كبير جدًا من الميكروبات المتنوعة موجودة في محيطنا، بعضها فقط تستطيع العيش داخل الإنسان، وبعضها وقليل منها يكون ممرضًا. الميكروبات بالطبع لها اختلافات تكوينية وتركيبية بيولوجية كمثال الفيروسات والبكتريا والفطريات والطفيليات المتعددة، ولهذا علاقة كبيرة في تنوع استحثاث الموت الخلوي بشكل مستقل، وليس كشكل واحد أو أشياء متشابهة في التأثير في الموت الخلوي للخلية. عملية ما قبل الموت الخلوي لها

وقت محدد (عند العدوى) لفيروس ما. مثلا، لو أن ما قبل عملية الموت الخلوي بدأت قبل أن يتمكن الفيروس من التكاثر ونسخ نفسه باستخدام مكونات الخلية، وقبل إنجاز التكاثر والتضاعف، كما هو معلوم للفيروسات؛ لهلك الفيروس مع هلاك الخلية قبل أن يتمكن من نسخ نفسه ويتكاثر داخل الخلية المصابة بالعدوى [١٣]. ولكن عند العدوى الفيروسية بشكل خاص لا بد من صحة الخلية لحدوث العدوى المتكاملة، ولا بد من التضاعف والتكاثر حتى يمكن القول إنه فيروس معدٍ.

قد يكون تضاعف الفيروس وتكاثره داخل الخلية وباستخدامها ومعها موادها ومواردها، يبدأ الفيروس في التضاعف وتخليق نفسه ونسخ العديد من نفسه، وهنا يكون بدأ موت الخلية عند الانتهاء من النسخ، وتكون الخلية هنا بصحة مؤقتة قبل الموت الخلوي [١٤]. بالضبط هذا ما يحدث للعدوى الفيروسية قبل الموت الخلوي، مع أنه يمكن قبل أي تدخل مناعي من الجسم سوف يتم تكاثر الفيروس، بينما لو حدث العكس فلن يتخلق فيروس جديد قبل البدء في التضاعف كما هو معروف لعدوى الفيروس التي لا تنجز قبل استعماله لأجهزة الخلية للتكاثر والتضاعف.

مما عرف علميًا وبالواقع أن كثيرًا من أنواع من البكتريا الموجودة داخل جسم الإنسان تكون بكتريا مسالمة لا تسبب ضررا للجسم وخلاياه، وبالتالي لا يتعطل شيء، مثل حدوث الموت الخلوي، وهنا يمكن القول إن مثل هذا النوع من البكتريا لا يتسبب في أي ردة فعل يحدث بسببها الموت الخلوي لتعود الجسم وخلاياه وجودها بالقرب وفي المحيط. الحال مختلف جدًا مع البكتريا الممرضة التي تحدث مرضًا من بعد عدوى، فهي تتفاعل مع المحيط حولها من الخلايا البشرية (الجسم) [١٥]. البكتريا الممرضة تدخل الجسم والخلايا (ليس كلها)، وتدخل الخلايا الطلائية من المنطقة التي دخلت منها وتحدث لها عطبًا، وممكن كذلك أن تسكن داخلها (عائل)، ومن بعد ذلك يحدث الالتهاب. وبعض هذه الالتهابات المتسببة من العدوى هي التي يحدث بعدها الموت الخلوي، هذه النتيجة ليست حتمية، ولكن بعض أنواع العدوى البكتيرية يؤدي لذلك الأمر. في النتيجة، حدوث الموت الخلوي ليس بالضرورة عند العدوى أو الإصابة بميكروب ما تلقائيا لخلية أو عند اتصال أي خلية مع ميكروب، ولكن هذا يحدث عند التدخل للجهاز المناعي الذي يلعب دورًا رائدًا في حث الموت الخلوي وتنظيمه وسرعة حدوثه.

السايتوكينات والكيموكيننات لها هنا تأثير واسع ومتعدد المراحل في هذه العملية، هناك نوعان من السايتوكينات : الأول يسمى عامل التنخر الورمي،

والنوع الآخر يسمى الإنترفيرون، وكلاهما ينتج بدون تحديد خلال الإصابة (العدوى) [١٦].

الموت الخلوي في العدوى الفيروسية

الموت الخلوي ليس مرغوبًا به عند العدوى الفيروسية؛ لأن الفيروس يرغب أن تكون الخلايا المصابة متعافية وصحيحة؛ لكي يتمكن من تضاعفه وتكاثره ونسخ نفسه باستعمال مكونات الخلية وأجهزتها، وأن تكون متكاملة إلى حد ما حتى يقوم بهذا النسخ. كما أسلفنا الفيروس يحتاج للخلية ليتضاعف، ولكن هنالك خللًا ما في بعض الفيروسات يجعلها تتعطل في نسخ نفسها مثال ذلك فقْد بعض أنواع الفيروسات الممرضة للحشرات لأحد الجينات لديه كما وجد في دراسة للويس ميللر؛ إذ أدى فقدان هذا الجين إلى عدد قليل مقارنة مع الفيروسات الأخرى المشابهة، وبالتالي كانت تحسب لنشاط ما قبل الموت الخلوي. وعلى هذا النمط، توجد مجموعتان من فيروسات دي أن آي التي تصيب الحيوانات فيروس الجدري "poxvirus" وفيروسات الهربس "herpesviruses"، تحمل جينًا ينتج منتجًا يؤدي الغرض مثله مثل الجينات الخلوية الحيوانية التي تعمل كمضادات للموت الخلوي، مثل بروتين بي سي ال -٢ [١٧]. مع العلم أن الفيروسات تأخذ جينات الخلية المضيفة وتعيد

صياغتها لنفسها لأغراض تكاثر الفيروس، وإذا أخذ الفيروس هذا البروتين، وجعله يعمل لصالحه فهذه تعتبر طريقة واضحة للفيروس حتى يوقف الموت الخلوي للخلية المضيفة. بمعنى آخر الفيروس يسيّر الخلية لصالحه ولا يريدها أن تموت. هذا يحدث في مجموعة فيروسات الجدري التي تستعمل هذا البروتين لخلق بروتينات مشابهة. يتضح من هذا أنه هناك فيروسات عديدة تحتاج إلى نشاط مضادات الموت الخلوي لتستمر في جعل الخلية الحيوية تعمل من أجلها، ولكن الفيروسات كلها تقلل من موت الخلية المصابة أو الخلايا الطبيعية المجاورة التي يمكن أن تعجل لها في الموت الخلوي؛ لكيلا تفقد تضاعفها في تلك الخلايا. في عدوى فيروس فاكسينيا المعدل جينيًا، يكون له جين مشابه للبروتين آنف الذكر، ويسمى إف ١ إل "[١٨] " F١L. الخلايا الطلائية البشرية عند إصابتها بفيروسات " MVA" تكون محمية من الموت الخلوي بسبب تلك الجينات المشابهة ل " Bcl-٢ " التي وجدت في التجارب القائمة على الزراعة الخلوية. ووجد أن أي ال، لو اختفى إذًا فمحتوم على فيروس "MVA " أن يفقد قدرته على وقف الموت الخلوي، بل من الممكن أن يكون غيابه هو السبب بوقف الموت الخلوي؛ أي إنه عند العدوى ممكن تلقائيًا أن نجد نشاطًا ما قبل الموت الخلوي، ثم يحدث بعدها الموت الخلوي للخلية الحاضنة، كعملية نهائية لهذا النشاط. ومن هنا نقول إن الموت الخلوي هو تفاعل الخلية

المصابة من ذلك الفيروس والتعامل معه على هذا الأساس يعتمد أساسًا على الإشارات الحيوية المفعلة لعملية الموت الخلوي، وهي تغطي جزيئيًا؛ أي على المستوى الجزيئي، في كل هذه الإشارات الحيوية. ومن الواضح أن الموت الخلوي في إصابة الفيروسات نشأ كعملية دفاعية، ولكن الفيروس المسبب للعدوى يعتبر ناجحًا إذا تخطى عملية الموت الخلوي للخلية المصابة أثناء عدواه.

لك أن تتخيل أن الفيروس يمكن أن يخرج من الخلية عند اكتمال التكاثر، وبهذا أيضا فإن الفيروس يستحث الخلية للموت الخلوي ليستطيع الخروج منها، وهو حدث نهائي للفيروس ودورته داخل الخلية التي أصابها في البداية. ملخص ذلك، أن الفيروس يعمل نشاطًا مضادًا للموت الخلوي في بداية الأمر، ولكن عندما يكون جاهزًا ومكتملًا هو نفسه من يساعد على موت الخلية، وهو ما نكتب عنه في عملية الموت الخلوي في هذا الجزء. لذا فإن إنزيمات أو بروتينات التكسير الجزيئي او تكسير النواة، لا بد أن يكون لها دور في الخلايا في عملية الموت الخلوي [١٩] كما هو معروف لهذه الإنزيمات، ولا ننسى دور خلايا أخرى في عملية الموت الخلوي بعد هذا كله. وحتى الفيروسات ممكن أن تتحلل في النهاية أيضًا؛ لذا عند اشتعال الموت الخلوي يدمر كل شيء من الخلية، وما كان من مكونات الفيروس. ويستنتج أنه ممكن للعملية

هذه إذا لم تحدث فعلًا أن تسمح للفيروس وعدواه بالانتشار، وهذا ما زال غير واضح، على الأقل الآن، ويحتاج المزيد من الدراسات للتوضيح.

الموت الخلوي أثناء العدوى البكتيرية

من المعروف عن البكتريا أنها لا تدخل الخلية البشرية في العدوى إلا في حالات قليلة، ومنها ما يكون اختياريًا لدخوله الخلية المصابة من الحيوانات متعددة الخلايا في المملكة الحيوانية أو المملكة النباتية، والبكتريا التي تنمو من خلال إصابتها داخل الخلية إجباريًا في دورة حياتها وطبيعتها؛ أي البكتريا. فخلايا الإنسان والحيوان (في النباتات الأمر مختلف قليلًا) لا تتصرف في الخلية البكتيرية بنفس الطريقة عند إصابتها في الفيروسات، ولا تشابهها من ناحية الموت الخلوي الذي يظهر عند ذاك بشكل مختلف. وتكون البكتريا المعدية في ظرفها الإجباري للنمو داخل الخلية مشابهة للعدوى الفيروسية في موت الخلية العائل للإصابة البكتيرية، ومن ثم الموت الخلوي، وتهدد فعليًا في بقائها على قيد الحياة. أي إنه في حالة ونوعية الإصابة للخلية لا يشترط فيها أن تموت الخلية، وبذلك لا يحدث موت خلوي عندما تكون البكتريا تعيش خارج الخلية المصابة، وهذا النوع من الإصابة يعرف بالعدوى خارج الخلية، مثلًا في مجرى الدم أو الأمعاء. بعض الدراسات ناقشت هذا الموضوع للإصابة

البكتيرية وعلاقتها لأمراض متسببة من هذه العدوى، ولكن ليس الموت الخلوي [٢٠].

إشارات ما قبل الموت الخلوي ونشاطاتها

التعرف على البكتريا أو الفيروس التي تحث على الموت الخلوي للخلية البشرية والمستقبلات في الخلية ممكن بعد تعرفها على هذه الميكروبات أن يحدد ذلك مسارات الموت الخلوي للخلية. كما هو معروف علميًا أن الخلية يوجد عليها مستقبلات في خارجها تتعرف بها على الميكروبات المهاجمة، والتي بدورها لها علاقة بمسارات الموت الخلوي [٢١].

في المناعة الطبيعية الفطرية، الميكروبات يتم التعرف عليها بنمطية المستقبلات على سطح الخلية مثل" PRR". هذه المستقبلات تتعرف على الجزيئات الميكروبية التي يشترك فيها عدد كبير من الميكروبات الممرضة. أحد أهم أنواع هذه الجزيئات الميكروبية هو ما يسمى "LPS" من مكونات الجدار الخلوي للخلية البكتيرية في كل بكتريا سالبة الجرام. هذا المكون يمكن التعرف عليه بالمناعة الطبيعية في حال دخوله للجسم والببتيدو جلايكان جزيء كبير يمثل الجدار الخلوي للبكتريا [٢٢, ٢٣] خاصة موجبة الجرام أو آر إن إي التي تكون في الفيروسات في تكوينها، وكثير منها يمكن التعرف عليها بها، وهي

الأخرى هدف في التعرف على الفيروسات بواسطة جهاز المناعة. وعندما يلتصق "بي آر آر PRR " كمستقبل تشتعل عملية في مجموعة من المسارات وطرق لتنشيط الخلية تتضمن التالي:

١) طرق ومسارات "NF-κB"، وهو بروتين كبير يعمل لنسخ وتنشيط مسار الخلايا اللمفاوية نوع بي والسايتوكينات، وبشكل عام بقاء الخلية.

٢) طرق ومسارات بروتينية إشاراتية " MAPK signaling pathway"، وهذه تعمل على تنشيط مسارات كثيرة في الخلية الحيوية عندما تعمل.

٣) طرق استحثاث الإنترفيرون من نوع واحد، وغالبًا ما يرمز له "إنترفيرون IFN " وهو مهم هنا في إشعال كذا مسار للخلية خاصة في الدفاع للفيروسات.

لكن، ومن هنا، نعرف بهذه الطرق أن المستقبلات ممكن أن تحث على الموت الخلوي. يوجد عدد من المستقبلات تدعى مستقبلات تول المشابهة "TLR " موجودة بالجهاز المناعي، وهذه أيضا متورطة في استحثاث الموت الخلوي [٢٤].

البروتين	وصفه	عمله
TNFR1	عامل التنخر الخلوي Tumor necrosis factor receptor ١– TNFR١	مستقبل لبروتينات أخرى في هذه العملية
Caspase 8	إنزيم يقص بعض البروتينات	إنزيمات تقطع البروتينات عند الحاجة
TRADD	جين يحمل عامل لموت الخلية ويساعد في نخر الخلية	بروتين منتج منه يشعل عملية الموت الخلوي
RIPK1	بروتين له علاقة بموت الخلية	كاينيز له علاقة باستحثاث عملية النخر الخلوي
cIAPs	بروتين خلوي مثبط للموت الخلوي	بروتين متعدد الوظائف يوجد في سيتوبلازم الخلية

ويلاحظ وجود عمليات معقدة تحدث في حالة دخول ميكروبات للخلية، وبطريقة أو بأخرى يستحث من خلالها الموت الخلوي كنهاية حتمية للخلية المصابة. السيتوسوليك ببتيدوجلايكان جدار خلية الميكروب المكسر أو المحطم للبكتريا المعدية الداخلة للخلية يتعرف عليها بواسطة "PRR " مختلف، في هذه الحالة يسمى نود "NOD"، ويعمل –كما أسلفنا– على التعرف على أجزاء

الخلية الميكروبية المحطمة بعد التعامل معها في الخلية البشرية المصابة [٢٥]. ما يستحق الذكر هنا أن "NOD" بشكل عام لها علاقة بنشاط ما قبل الموت الخلوي للخلية المصابة نتيجة الإصابة الميكروبية. كل هذه المؤشرات في إشارات الخلية للموت الخلوي وحدوثه تحتاج إلى مزيد من الشرح والتفصيل في أبحاث موجهة لكل ردة فعل خلوية داخل الخلية عند العدوى الميكروبية.

الموت الخلوي خلال العدوى للخلايا البشرية بالميكروبات:

بعض الدراسات تجد أن ميكروب معين هو يفعل ما قبل الموت الخلوي، بينما الآخر له خاصية مضادة للموت الخلوي، طبعا عندما نجد الميكروب داخل الخلية أو في العدوى بشكل واسع في العدوى الميكروبية. الخلية المصابة والميكروب لها تفاعلات عامة، ودراسة مسار كل واحدة على حدة تحتاج إلى دراسة كل عدوى وخلية مصابة على حدة أيضا، وهي تحتاج إلى دراسات مستفيضة لكل ميكروب مع كل نوع من الخلايا المصابة في الجسم البشري، فلا يستبعد أن يكون هناك نشاط ما قبل الموت الخلوي ونشاط ضد الموت الخلوي عند الإصابة بميكروب ما واحد فقط. فيما ذكر سابقا.

أن بكتريا كوكسيلا برونتياي تسبب حمى كيو ومن الممكن أن تحدث الاثنين– أي توقف الموت الخلوي، وتستحث الموت الخلوي عند الإصابة

[٢٦]. البكتريا المسببة للسيلان نيسيريا قونوريا وبكتريا الكلامديا تراكوماتيس، التي يسبب مرض جنسي عند النساء والرجال، وجد أنهما تسببان النشاطين أعلاه؛ أي ما قبل وضد الموت الخلوي. وقد تم اكتشاف النشاطين في هذه البكتريا في الغشاء الخلوي للخلية فتحات " Por-B-porin " في نوعين من هذه البكتيريا [٢٧-٢٩].

في عالم آخر من الميكروبات، الطفيلي تكسوبلازما قونداي المسبب لداء القطط وجد النشاطين مع بعض لوحظ عند الإصابة [٣٠]. ومثله فيروس " إم في إي MVA"، يحث على الموت الخلوي عندما يغزو خلايا البالعة الكبيرة البيضاء، ويكون بداخلها، بينما لا يحث على الموت الخلوي في الخلايا الطلائية؛ لكي يبقى حتى تحين الظروف للإصابة [٣١].

نشاط ما قبل وضد الموت الخلوي بعد الإصابة من ناحية وضع الخلية نفسها

الخلية البشرية كما وصفت في الأعلى لديها طرق مختلفة لبدء العملية ما قبل وضد الموت الخلوي عن طريق بروتينات داخلها تنتج عند ذلك الحدث، بالإضافة تنظيمات داخل الخلية مثل عوامل بقاء الحلية، عن طريق مسارات الإشارات الحيوية أو ترجمة أعمال الجينات.

تزيد الخلية أحيانًا الموت الخلوي، فيمكن أن تزيد من إنتاج بي سي أل–٢ , وهو مضاد للموت الخلوي، وللخلية تنظيمات وغالبًا ما تظهِر نتائجها على سطح الخلية كمستقبلات عليها، وتمثل لغة تخاطب بين الخلايا والمحيط من حولها. وإذا كان مهمًا لميكروب ممرض أن يزيد أو ينقص الموت الخلوي فهو يتدخل عن طريق منتجاته هو في أن يتحكم في عملية نسخ الجينات للخلية نفسها التي تعمل وتؤدي للموت الخلوي. هناك عوامل بكتيرية بالتأكيد تحث على الموت الخلوي للخلية، وأفضل وصف هنا وعوامل تأثيرية من قبل الميكروب الغازي هي المواد السامة البكتيرية التي يفرزها. ولكن البكتريا تعمل ذلك، أي إفراز المواد السامة، كردة فعل عندما تحتاج أن توقف مسارات الخلية الحيوية التي تضر وجودها، مثال لذلك، بكتريا الكوليستريديوم [٣٢]. (شكل ١).

من ينتفع من الموت الخلوي الخلية العائل أم الميكروب؟

من بداية العدوى على المستوى الجزيئي أو الخلوي نلاحظ أنه توجد فوائد للمعدي، قد يكون طفيليًا أو بكتريا أو فيروسًا – من الموت الخلوي أو الأحداث المشابهة لذلك، وأيضا لا ننسى أن ننظر لفائدة العائل.

خطوات العدوى العامة:

١. أكثر أنواع العدوى تنجح عندما يستطيع المعدي أن يتكاثر لفترة ما، وأن العائل ممكن أن ينجح في تصفيتها.

٢. المعدي إذا لم يستطيع التكاثر لن تكون عدوى، وبالتالي يسلم منه الجسم، وقد تشتعل عملية المناعة الطبيعية لحصار ذلك الغازي.

٣. إذا كان العائل لا يستطيع أن يتعافى فلا يمكن للمعدي أن يكون في أحسن أحواله بالتكاثر كما يريد أن يفعل في العدوى الطبيعية.

٤. الفيروس لا يريد أن يموت مع موت الخلية، ويريدها أن تبقى حية حتى يستفيد في بقائه وانتشاره، هذه حالة خاصة للفيروسات من غير الميكروبات الأخرى.

٥. ما هي الخلايا المنتقاة في العائل لكي يعمل الفيروس في نشوء العدوى ومن ثم استمراريتها؟ وهل هذه الخلايا تصمد مع متطلبات الفيروس المعدي؟

٦. لفهم الموت الخلوي؛ لا بد أن نعرف ما الفائدة للطرفين المعدي والعائل؟

٧. هل الموت الخلوي يفيد العائل أو المعدي عند استحثاثه وبدئه؟ هل يمكن أن تكون هناك فائدة للطرفين؟ أم أنها في مصلحة المعدي؟

٨. عند التثبيط للموت الخلوي من المستفيد حيويًا أكثر في هذه الحالة؟ وهل الخلية تموت في آخر المطاف. نورد هنا أنه في عدوى واحدة لمعدي واحد وجدت كلتا الحالتين؛ تثبيط وتحفيز الموت الخلوي عند دراستها.

٩. هل الموت الخلوي ينفع وهو نتيجة دفاعية للبقاء ضد عدوى المعدي؟

١٠. نريد أن نفكر في طرق يستفيد منها المعدي من الموت الخلوي من ناحية الحث له.

ولكن عند إصابة الخلايا المناعية فهو يحمي نفسه، ولكنه لا يتكاثر في الخلايا المناعية، أو لا يحدث أي تكاثر فيها، وليس هي مدخله لحدوث العدوى في تخصصه كمعدي لخلايا الجسم. هنا نجد نقطة مهمة، خروج الممرض الذي يعيش إجباريًا داخل الخلية ممكن يفيد للموت الخلوي على الأقل نظريًا،

الالتهابات

يرجح أن خراب الخلية أثناء العدوى الميكروبية يزيد الالتهابات. هل الالتهاب يساعد الميكروب على أن يتكاثر؟ هل يوجد شرح لذلك من هذه الناحية؟ هل الموت الخلوي والالتهاب في اتجاه واحد؟ بشكل عام الموت الخلوي لا يشعل الالتهاب [٣٣-٣٤] كما يحدث ذلك مع التنخر الخلوي. في اتجاه آخر، هناك دلائل تدل على كيف أن الموت الخلوي يكون من صالح

العائل، من ذلك تتصرف الخلايا المصابة باستقلالية دفاعيًا ضد الميكروب المجبر على الموت داخل الخلايا كدفاع طبيعي للخلية. منذ عشرين عامًا عرف المنظر العام لعملية الموت الخلوي أنه مناعي صامت، وهو لا يحدث التهاب، وفي بعض الأحيان تعمل الخلايا المتوقع لها الموت الخلوي على أنها مثبطة للمناعة. ببساطة، الخلايا تموت بواسطة برنامج الموت الخلوي مع الازدحام الناتج من الخلايا النامية والمتكاثرة، وهنا نخص بالذكر الخلية البشرية. ونذكر هنا الخلايا المتعادلة "النيتروفيل"، وهي خلايا بيضاء مناعية يحدث بها الموت الخلوي في نهاية فترة حياتها القصيرة تلتقمها الخلايا البالعة الكبيرة.

الممرض والعائل في بعض المكونات المشتركة ممكن أن تنشط الخلايا الجذعية الوسيطية (خلايا تنشأ في نخاع العظم)؛ لتنشيط المناعة الطبيعية والمناعة المكتسبة. فعندما تموت الخلية بالموت الخلوي خلال العدوى أو بطريقة أخرى مخلفات تلك الخلية تؤخذ وتلتقم بالخلايا البالعة الكبيرة او الصغيرة كطريقة للتنظيف، وممكن أن يكون دور للخلايا التشجرية "DC"، وحينها ترسل إشارات جزيئية بوجود مكون فيروسي أو ميكروبي بداخلها ترسل للخلايا اللمفاوية نوع "تي" التي بدورها تفعل نظام مضاد للفيروسات [٣٥-٣٦]. وكنتيجة، فأن الخلية التي تنتهي إلى الموت الخلوي نتيجة العدوى تطلق محفزات ما قبل الالتهاب، وهذه المحفزات بدورها تحفز أيضًا نظام المناعة

الطبيعية "الفطرية". والمخلفات من تلك الخلايا الميتة تحاصر وتحتوي وتأخذ من قبل الخلايا التشجرية حتى يتم إظهارها على خلايا لمفاوية نوع "تي" كمستقبلات على سطحها ليعمل جهاز الخلية المناعي كما يجب، وهذا يحدث خلال جميع الخلايا الحيوانية والبشرية.

الخاتمة

في الخاتمة، على الأقل هنا في هذا الجزء من الكتاب، الممرضات الميكروبية تحمل غالبًا نشاطًا مضادًا للموت الخلوي، ولكن قد يكون أو لا يكون معه نشاط ما قبل الموت الخلوي. والأخير قد ينشط بسبب وجود الميكروب، وأيضًا وفي الوقت نفسه قد تكون الخلية المصابة البشرية مهيئة لذلك النشاط. بينما هناك ملاحظات مهمة للخلية التي توظف مسارات التعرف للمرض، وعلى الخصوص مسارات التي تعتمد على "بي آر آر PRR" يكون هنا لديها نشاط ما قبل الموت الخلوي محتملًا أو مصيريًا للخلية. من خلال المعلومات التي تجمعت لدينا، وجد أنه في حال الموت الخلوي ليس بالضرورة التخلص من الممرض إجباري التواجد داخل الخلية، ولكن بشكل عام، هو تفاعل مناعي يصب في مصلحة الخلية البشرية للعائل بشكل كلي، كذلك الجسم كاملًا. وختامًا الموت الخلوي عند العدوى ليس "مبرمج" إنما يكون تصرفًا يأتي عند ظرف معين يتحكم فيه الميكروب المعدي والخلية العائل من خلال ما يتوفر من مسارات.

Reference List

1. Busca, A., et al., Anti-apoptotic genes in the survival ,of monocytic cells during infection. Curr Genomics p. ٣٠٦-١٧ :(٥)١٠ .٢٠٠٩.
2. Miller, L.K., Baculovirus interaction with host .apoptotic pathways. J Cell Physiol, ١٩٩٧. ١٧٣(٢): p ٨٢-١٧٨.
3. Levy-Strumpf, N. and A. Kimchi, Death associated proteins (DAPs): from gene identification to the analysis of their apoptotic and tumor suppressive functions. Oncogene, ١٩٩٨. ١٧(٢٥): p. ٣٣٣١-٤٠.
4. ,Altonsy, M.O., S.C. Andrews, and K.M. Tuohy Differential induction of apoptosis in human colonic carcinoma cells (Caco-٢) by Atopobium, and commensal, probiotic and enteropathogenic .bacteria: mediation by the mitochondrial pathway Int J Food Microbiol, ٢٠١٠. ١٣٧(٢-٣): p. ١٩٠-٢٠٣.
5. Widdison, S., M. Watson, and T.J. Coffey, Early response of bovine alveolar macrophages to infection with live and heat-killed Mycobacterium bovis. Dev Comp Immunol, ٢٠١١. ٣٥(٥): p. ٥٨٠-٩١.

6. Yu, X. and S. He, The interplay between human herpes simplex virus infection and the apoptosis and necroptosis cell death pathways. Virol J, ٢٠١٦. ١٣: p. ٧٧.
7. Chaurasia, M.K., et al., Molecular profiles and pathogen-induced transcriptional responses of prawn B cell lymphoma-٢ related ovarian killer :protein (BOK). Fish Shellfish Immunol, ٢٠١٥. ٤٥(٢) p. ٥٩٨-٦٠٧.
8. Philip, N.H. and I.E. Brodsky, Cell death programs in Yersinia immunity and pathogenesis. Front Cell
9. Grelli, S., et al., Apoptotic cell signaling in lymphocytes from HIV+ patients during successful therapy. Ann N Y Acad Sci, ٢٠٠٦. ١٠٩٠: p. ١٣٠-٧.
10. Cui, S., et al., Fibroblast growth factor ٥ overexpression ameliorated lipopolysaccharide-induced apoptosis of hepatocytes through regulation of the phosphoinositide-٣-kinase/protein kinase B pathway. Chin Med J (Engl), ٢٠٢٢. ١٣٥(٢٣): p. ٢٨٥٩-٢٨٦٨.
11. Rajavelu, P. and S.D. Das, A correlation between phagocytosis and apoptosis in THP-١ cells infected with

.prevalent strains of Mycobacterium tuberculosis Microbiol Immunol, ٢٠٠٧. ٥١(٢): p. ٢٠١-١٠.

12. ,Place, D.E., S. Lee, and T.D. Kanneganti PANoptosis in microbial infection. Curr Opin Microbiol, ٢٠٢١. ٥٩: p. ٤٢-٤٩.

13. Leu, J.H., et al., A model for apoptotic interaction between white spot syndrome virus and shrimp. Fish Shellfish Immunol, ٢٠١٣. ٣٤(٤): p. ١٠١١-٧.

14. Iwasa, T., et al., Apoptosis of human peripheral blood mononuclear cells by wild-type measles virus infection is induced by interaction of hemagglutinin protein and cellular receptor, SLAM via caspase-.dependent pathway. Microbiol Immunol, ٢٠١٠ p. ٤٠٥-١٦ :(٧)٥٤.

15. Lancellotti, M., et al., Pathogenic and opportunistic respiratory bacteria-induced apoptosis. Braz J Infect Dis, ٢٠٠٩. ١٣(٣): p. ٢٢٦-٣١.

16. Moeed, A., et al., The Caspase-Activated DNase drives inflammation and contributes to defense :against viral infection. Cell Death Differ, ٢٠٢٤. ٣١(٧) p. ٩٢٤-٩٣٧.

17. Westphal, D., et al., A novel Bcl-٢-like inhibitor of .apoptosis is encoded by the parapoxvirus ORF virus J Virol, ٢٠٠٧. ٨١(١٣): p. ٧١٧٨-٨٨.
18. Veyer, D.L., et al., Vaccinia virus evasion of regulated cell death. Immunol Lett, ٢٠١٧. ١٨٦: p. ٦٨-٨٠.
19. Mariani, S.M., et al., Interleukin ١ beta-converting enzyme related proteases/caspases are involved in TRAIL-induced apoptosis of myeloma and leukemia cells. J Cell Biol, ١٩٩٧. ١٣٧(١): p. ٢٢١-٩.
20. Alenzi.al FQB. Role of Apoptosis in Microbial“ ,. ,Infection.”. Open Journal of Apoptosis, ٢٠١٤. ٢٠١٤, ٣

21. Franz, K.M. and J.C. Kagan, Innate Immune .Receptors as Competitive Determinants of Cell Fate Mol Cell, ٢٠١٧. ٦٦(٦): p. ٧٥٠-٧٦٠.
22. Hao, M., et al., Alr Gene in Brucella suis S٢: Its Role in Lipopolysaccharide Biosynthesis and Bacterial Virulence in RAW٢٦٤,٧. Int J Mol Sci, ٢٠٢٣. ٢٤(١٣).
23. Häcker, G. and S.F. Fischer, Bacterial anti-apoptotic activities. FEMS Microbiol Lett, ٢٠٠٢. ٢١١(١): p. ١-٦.

24. **Germani, F., et al., The Toll pathway inhibits tissue growth and regulates cell fitness in an infection-dependent manner. Elife, ٢٠١٨. ٧.**

25. **You, M.W., et al., The Roles of NOD-like Receptors ,in Innate Immunity in Otitis Media. Int J Mol Sci (٤)٢٣ .٢٠٢٢.**

26. **Bisle, S., et al., The inhibition of the apoptosis pathway by the Coxiella burnetii effector protein CaeA requires .the EK repetition motif, but is independent of survivin Virulence, ٢٠١٦. ٧(٤): p. ٤٠٠-١٢.**

27. **Follows, S.A., et al., Neisseria gonorrhoeae infection protects human endocervical epithelial cells from apoptosis via expression of host antiapoptotic proteins. Infect Immun, ٢٠٠٩. ٧٧(٩): p. ٣٦٠٢-١٠.**

28. **Sixt, B.S., et al., Chlamydia trachomatis fails to protect its growth niche against pro-apoptotic insults. Cell Death Differ, ٢٠١٩. ٢٦(٨): p. ١٤٨٥-١٥٠٠.**

29. **Carmen, J.C. and A.P. Sinai, The Differential Effect of Toxoplasma Gondii Infection on the Stability of .BCL٢-Family Members Involves Multiple Activities Front Microbiol, ٢٠١١. ٢: p. ١.**

30. Flechsig, C., et al., Uptake of antigens from modified vaccinia Ankara virus-infected leukocytes enhances .the immunostimulatory capacity of dendritic cells Cytotherapy, ٢٠١١. ١٣(٦): p. ٧٣٩-٥٢.

31. Genth, H., et al., Clostridium difficile toxins: more than mere inhibitors of Rho proteins. Int J Biochem Cell Biol, ٢٠٠٨. ٤٠(٤): p. ٥٩٢-٧.

32. Shen, J., et al., Activation of NF-κB/MAPK signaling and induction of apoptosis by salicylate synthase NbtS in Nocardia farcinica promotes .neuroinflammation development. mSystems, ٢٠٢٤ p. e٠٠٨٩٣٢٤ :(١٠)٩.

33. Navratil, J.S., C.C. Liu, and J.M. Ahearn, Apoptosis and autoimmunity. Immunol Res, ٢٠٠٦. ٣٦(١-٣): p. ٣-١٢.

34. Meghil, M.M., et al., Disruption of Immune Homeostasis in Human Dendritic Cells via Regulation of Autophagy and Apoptosis by .Porphyromonas gingivalis. Front Immunol, ٢٠١٩ p. ٢٢٨٦ :١٠.

35. Edelson, R.L., Cutaneous T cell lympho the helping hand of dendritic cells. Ann N Y Acad Sci, ٢٠٠١. ٩٤١: p. ١-١١.

36. Mrozewski, L., et al., C٥a Induces Inflammatory Signaling and Apoptosis in PC١٢ Cells through C٥aR-Dependent Signaling: A Potential Mechanism for Adrenal Damage in Sepsis. Int J Mol Sci, ٢٠٢٤. ٢٥(١٩).

الفصل الثالث

دور الموت الخلوي في مرض الإيدز

المؤلفان

د. أوال زكـــي

أ.د. علي الجابري

مقدمة:

الإيدز هو مرحلة متقدمة من مرض نقص المناعة المكتسب الذي يتسبب بالإصابة به فيروس نقص المناعة البشري " HIV". يهاجم الفيروس الجهاز المناعي للمصاب، وينتج عنه إضعاف الجسم تدريجيًا من خلال استهداف الخلايا التائية التي تلعب دورًا محوريًا في تنظيم الاستجابة المناعية. تتميز هذه المرحلة من المرض بتدهور تدريجي في الجهاز المناعي؛ مما يجعل المصاب عرضة للإصابة بعدوى الميكروبات الانتهازية والأمراض المرتبطة بنقص المناعة. ومن أبرز الآليات التي تسهم في تطور المرض فقدان الخلايا اللمفاوية التائية المساعدة الذي يحدث نتيجة الموت الخلوي؛ إذ إن تحفيز الموت الخلوي يضعف قدرة الجسم على مكافحة العدوى، ويؤدي تدريجيًا إلى تدمير الجهاز المناعي.

هناك عدة أنواع من الموت الخلوي في مرض الإيدز، ويعتقد أنها سبب في فقدان الخلايا، وتتمثل هذه الأنواع في: الموت الخلوي، التنخر، والالتهام الذاتي. هذه العمليات تتسبب في تدمير الخلايا المصابة، كما تؤثر سلبًا على الخلايا السليمة المجاورة؛ ما يعزز الالتهاب المزمن الذي يميز المراحل المتقدمة من المرض. وعليه، فإن فهم هذه الآليات يعد أساسًا في تطوير العلاجات التي تحد من تطور المرض وتحسن صحة المرضى.

فيروسات نقص المناعة:

هناك نوعان أساسيان من فيروسات الإيدز: النوع الأول "HlV-1" والنوع الثاني "HlV-2" والاختلافات بينهما من ناحية تكوين الفيروس نفسه من الناحية الجينية، وأيضًا طريقة دخول الخلية إضافة إلى مدة حضانة المرض، حيث إن النوع الثاني يأخذ مدة أطول من النوع الأول لحصول أعراض مرض الإيدز.

النوع الأول من فيروسات نقص المناعة: – أُكتُشِف في بداية الثمانينيات من قِبَل ٣ مختبرات عالمية في المدة الزمنية نفسها تقريبًا. هذه المجموعات الثلاث هي مجموعة البروفيسور مونتينيور من مؤسسة باستير بفرنسا، والمجموعة الثانية مجموعة الدكتور جالو من المؤسسة الوطنية للصحة في الولايات المتحدة الأمريكية، والمجموعة الثالثة مجموعة الدكتور ليفي من جامعة كاليفورنيا بالولايات المتحدة الأمريكية أيضًا، وقد أطلق على فيروس نقص المناعة ثلاثة أسماء مختلفة من قِبَل تلك المجموعات الثلاث، إلا أنه بعد ذلك تم الاتفاق على تسمية فيروس نقص المناعة اختصارًا HIV وتم اكتشاف النوع الثاني سنة ١٩٨٦م، وأطلق عليه "HIV-2 " بينما النوع الأول سمي باسم "HIV-1". يبلغ قطره نحو 100 نانوميتر.

فيروس نقص المناعة من النوع الأول:

يحتوي الفيروس، كما أشرنا سابقًا على نسختين من " RNA " والأنزيمات المطلوبة لعملية تكاثر الفيروس. مثلًا الأنزيم الانتساخي العاكس وأنزيم دخول "DNA" للخلية، ويطلق عليه "Integrase""P32" وأنزيم البروتيز"p22". وتوجد داخل الفيروس بروتينات مثل "p7 وp9"، وتوجد بروتينات على غلاف الفيروس– أولها البروتين السكري " 120" ثم البروتين السكري" ٤١". على البروتين السكري 120 توجد المنطقة التي يتمكن الفيروس عن طريقها من دخول الخلية، وأيضًا تكوين ما يسمى الخلايا البالونية "Syncytia" التي عن طريقها يمكن دراسة دخول الفيروس إلى الخلية معمليًّا، ويمكن مشاهدة هذه الخلايا البلونية تحت المجهر العادي عند دراسة دخول الفيروس للخلايا في المعمل. فالبروتين السكري" ٤١" وهو مهم جدًّا في عملية التصاق الفيروس بالخلية. وتوجد بروتينات على سطح الفيروس مثل مستضدات الخلايا البشرية البيضاء " HLA " نوع ١ و٢ التي يحصل عليها الفيروس بعد تمكنه من التكاثر والخروج من الخلية المحطمة.

فيروس نقص المناعة المكتسبة من النوع الثاني:

على الرغم من أن الشكل العام لفيروس " HIV–2 " مشابه للشكل العام لفيروس " HIV–1 " إلا أن هناك اختلافات من الناحية الجينية والشكل، وأيضًا التحكم الجيني في " HIV–2 " تختلف عنها في النوع الأول.

دورة حياة فيروس نقص المناعة:

تتم دورة حياة الفيروس المسبب لمرض الإيدز عن طريق عملية الالتصاق أولًا على سطح الخلية التائية، حيث يقوم بهذه المهمة البروتين السكري " 120" الموجود على سطح الفيروس، إذ يتم انجذاب البروتين السكري " 120"نحو مستقبلات خاصة على أسطح الخلايا منها جزيء "CD4" الموجود على خلايا التائية اللمفاوية وغيرها. بعد أن تتم عملية الالتصاق بين البروتين السكري " 120" و"CD4" فإن الفيروس يتمكن من اختراق جدار الخلية في عملية دقيقة، وتحتاج إلى كثير من الشرح، ليس المجال هنا لشرحها كاملة بكل تفاصيلها، ولكن سوف نقوم بشرح مبسط لهذه العملية، وبعد دخول الفيروس إلى داخل الخلية، فإن الفيروس يتخلص من غشائه الخارجي ما يؤدي إلى تحرر جزيء "RNA" وأنزيم الانتساخ العاكس. ينشط أنزيم الانتساخ العاكس بمجرد دخول الفيروس الخلية الحية، فيقوم باستنساخ "RNA " إلى "

DNA". بعد ذلك يتم انتقال" DNA" إلى نواة الخلية، ويصبح " DNA" الفيروس جزءًا من نواة الخلية، وعندما تنشط الخلية، فإن " DNA" الفيروس الموجود في الخلية يقوم بتكوين أجزائه مستغلًّا وجوده داخل الخلية، فيتكاثر داخل الخلية، ثم يندفع نحو جدار الخلية، ويقوم بخطف كل المواد الضرورية لتكوينه من غشاء الخلية، مثل البروتين السكري "120" الذي يكون موجودًا على أسطح الخلايا بسبب تكاثر الفيروس داخل الخلية. هذه العملية يطلق عليها التبرعم، وبعد تمكن الفيروس من الخروج من الخلية، مؤديًا ذلك إلى تحطم الخلية، فإنه يبدأ بالبحث عن خلايا حية جديدة لديها مستقبلات "CD4" وغيرها ليبدأ الالتصاق بها، ويعيد دورة حياته مرة أخرى

جهاز المناعة ومرض الإيدز:

عند دخول الفيروس للجسم يمكن الاستفادة من مستضدات الفيروس بعد مدة تتراوح ما بين ٧ – ١٠ أيام، ثم تختفي هذه المستضدات بعد مدة تتراوح ما بين أسبوعين. بعد ذلك تبدأ الأضداد المناعية في الظهور في المصل، وتستمر أسابيع عدة، ثم تظهر الأضداد المناعية نوع " IgG" بعد ٦–١٥ أسبوعًا، وعند عودة ظهور المستضدات مرة أخرى ينذر ذلك بتطور المرض. الخلل الأساسي في جهاز المناعة في مرض الإيدز هو في النقص الشديد في عدد

الخلايا اللمفاوية التائية المساعدة وقصور شديد في وظائف هذه الخلايا ما ينتج عنه قصور شديد في وظائف الجهاز المناعي بشكل عام، وهناك تغيرات أساسية وتغيرات ثانوية في الجهاز المناعي لدى مرضى الإيدز وتشمل ما يلي:

التغيرات الأساسية:

١) نقص شديد في الخلايا اللمفاوية المساعدة وخلل في وظائفها.

٢) نقص في العدد الكلي للخلايا اللمفاوية نوع تي.

٣) ارتفاع معدلات الأجسام المناعية المضادة في مصل الدم.

التغيرات الثانوية:

١) نقص في تكاثر الخلايا اللمفاوية داخل المختبر.

٢) ضعف قدرة الخلايا القاتلة.

٣) ضعف في قدرة الخلايا القاتلة الطبيعية.

٤) ضعف في وظائف الخلايا وحيدة النواة.

٥) ارتفاع مستوى الإنترفيرون.

٦) ارتفاع مستوى بيتا ميكروجلوبيولين.

دخول فيروس نقص المناعة للخلية:

في الوقت الحاضر يُعدّ من المثبت علميًّا أن وجود جزيء "CD4" وحده فقط على سطح الخلية لا يكفي لدخول الفيروس الخلية، ولكن توجد مستقبلات أخرى تسهم في دخول الفيروس الخلية، منها عائلة الكيموكينات، والكيموكينات عبارة عن مجموعة من البروتينات المهمة لجهاز المناعة، حيث إنها تقوم بجذب الخلايا المتعادلة "النيتروفيل" إلى منطقة الالتهاب إضافة إلى كثير من الخصائص الأخرى. ومن المعروف أن التفاعل بين الفيروس والخلية يبدأ من خلال مستقبل " "CD4"مع البروتين السكري " 120"ما يؤدي إلى تغير في شكل البروتين السكري " 120" الذي يؤدي من ثم إلى تفاعل المستقبلات الثانوية على سطح الخلية مع الفيروس ممهدة لدخول الفيروس إلى الخلية. زراعة فيروس الإيدز في المعمل تؤدي إلى ظهور أنواع مختارة من الفيروسات التي تتأقلم مع البيئة المختبرية، وقد تكون هذه الفيروسات مختلفة عن تلك الموجودة داخل الإنسان، فعند دراسة المستقبلات الثانوية في المختبر قد لا تكون بالضبط كما هي في الحقيقة أو في الطبيعة العادية. ومن خلال خبرتنا فقد تم دراسة عدة أنواع من فيروسات الإيدز من النوع الأول: أحدهما من الفيروسات المعملية والآخر فيروس طبيعي أخذ من مريض بالإيدز، وأيضًا

فيروس أخر من النوع الثاني. تمت مقارنة قدرة هذه الفيروسات على اختراق الخلايا المناعية المختلفة وقدرة الخلايا على منع دخول هذه الفيروسات إليها، فأظهرت هذه الدراسات اختلافات في قدرة هذه الفيروسات على دخول الخلايا من ناحية الوقت المطلوب لتمكن الفيروس من اختراق الخلية، وأيضًا من ناحية التأثيرات المرضية للخلايا في المختبر. أشارت بعض الدراسات إلى أن وجود نوع من الخلايا القاتلة الطبيعية لدى أولئك النسوة قد تكون هي السبب الرئيس لحصول مناعة خاصة لديهن، وأيضًا وجود مستضدات الخلايا البشرية البيضاء على الخلايا قد تكون من ضمن العوامل المهمة لحصول ذلك النوع من المناعة وقدرة الخلايا على تحدي فيروس الإيدز. ومن خلال الدراسات التي عملت على أشخاص كثيرين مصابين بالمرض تبين أن هناك تباينًا في نتائج الدراسات، حيث إن بعضها أشار إلى وجود علاقة قوية بين "HLA " والتعرض للفيروس، ونحن نعتقد أن ذلك قد يكون بسبب نوع الفيروس الذي تعرض له الشخص المصاب، حيث إن معظم تلك الدراسات إن لم يكن جميعها لم تنظر إلى طبيعة الفيروس ونوعه، بل نظرت إلى مجرد تعرض أِشخاص للفيروس بشكل عام ومدى تطور المرض لدى المرضى ومن ثم دراسة علاقة ذلك بوجود جزيئات "HLA " لدى المجموعة ككل.

ونحن نعتقد بأهمية وجود دراسات دقيقة حول طبيعة الفيروس والمرض ونوع الفيروس لدى المصابين قبل دراسة علاقة جزيئات "HLA " بتطور المرض أو بالتعرض للفيروس لأول مرة، وأيضًا لا توجد دراسة إلى الآن بحسب ما نعرفه حول فيروس الإيدز من النوع الثاني وعلاقة ذلك بوجود أو عدم وجود جزيئات "HLA " على أسطح الخلايا لدى المصابين بالفيروس والمرض وكيفية تطور المرض لديهم، ونعتقد أن الدراسات القادمة حول هذا الموضوع يجب أن تأخذ في الحسبان نوع وطبيعة الفيروس وأيضًا نوع الأشخاص وطبيعتهم الجينية التي قد تكون من العوامل المهمة في تعرض المصابين للفيروس، ومن ثم تطور المرض لديهم.

الأنواع المختلفة للموت الخلوي في مرض الإيدز:

١. الموت الخلوي Apoptosis

تُعرف الاستماتة على أنها موت مبرمج للخلايا يتم تنظيمه بدقة متناهية بواسطة إشارات داخلية وخارجية تعمل على الحفاظ على توازن الأنسجة. وتعتبر الاستماتة في مرض نقص المناعة المكتسب إحدى الآليات الرئيسة التي تفقد من خلالها الخلايا التائية. يرتبط بروتين "gp120 " الخاص بالفيروس بمستقبلات الخلايا التائية، وينتج عن هذا الارتباط تنشيط

مسارات الإشارات التي تعزز اختلال الميتوكندريا وإطلاق السيتوكروم- سي، وتزيد من الإجهاد التأكسدي؛ ما يسرّع من موت الخلايا. كما أن بعض البروتينات الفيروسية تعزز إنتاج إشارات التهابية تؤدي إلى تحفيز مسارات الاستماتة، وينتج عن هذا التحفيز فقدان الخلايا المصابة والخلايا المجاورة عن طريق موت الخلايا نتيجة إفراز إشارات مدمرة من الخلايا المجاورة.

٢. التنخر Necrosis

على عكس طريقة موت الخلايا، يُعد التنخر موتًا خلويًا غير مبرمج ينتج عنه إطلاق محتويات الخلايا إلى البيئة المحيطة بها؛ ما يتسبب في حدوث التهابات. في مرض الإيدز يحدث التنخر نتيجة تلف الخلايا الناتج عن الإجهاد التأكسدي أو العدوى الانتهازية. ينتج عن إطلاق محتويات الخلايا التهابات موضعية؛ ما يساهم في تفاقم الضرر المناعي.

٣. البيروبتوسيس Pyroptosysy

يحدث هذا النوع من الموت الخلوي في الخلايا التائية غير المصابة بشكل مباشر بالفيروس، ويتم عن طريق تحفيز مسار " Gasdermin D " بواسطة إنزيمات تؤدي إلى تفكك غشاء الخلية وإطلاق السيتوكينات

الالتهابية. يؤدي هذا النوع من الموت الخلوي إلى زيادة التفاعلات الالتهابية؛ ما يزيد من تكاثر الفيروس في هذه البيئة الالتهابية.

٤. التفرد او الموت الخلوي الحديدي Ferroptosis

يعتمد هذا النوع من الموت الخلوي على الإجهاد التأكسدي وتراكم الحديد داخل الخلايا، ويحدث هذا النوع من الموت الخلوي بشكل خاص في الخلايا المجاورة غير المصابة أثناء العدوى الفيروسية.

التأثيرات المناعية للموت الخلوي في مرض الإيدز

تترتب على الموت الخلوي عدد من التأثيرات السلبية على المصابين، ومن أبرز هذه التأثيرات استنزاف الخلايا اللمفاوية "التائية" الذي يؤدي إلى موت هذه الخلايا، ويتسبب بعجز الجهاز المناعي عن الاستجابة للعدوى؛ ما يجعل هؤلاء المصابين عرضة للإصابة بعدوى الميكروبات الانتهازية. تشمل هذه العدوى بكتيريا، فيروسات أو فطريات، وتنشأ نتيجة ضعف الجهاز المناعي. ويمتد تأثير الموت الخلوي لباقي عناصر الجهاز المناعي المتمثلة بالخلايا اللمفاوية "البائية" والخلايا القاتلة الطبيعية؛ ما يزيد في تعقيد الحالة، وسرعة تطور المرض إلى مراحل تهدد حياة المصاب. ومن المتوقع أن ارتفاع معدل موت الخلايا يرتبط ارتباطًا مباشرًا بتدهور سريع في أعداد الخلايا التائية والتقدم

في حالة المرض إلى مرحلة نقص المناعة المكتسبة المعروفة طبيًا بالإيدز. وتكرار الالتهابات المزمنة الناتج عن عملية الموت البيروبتوسيس يؤدي إلى تفاقم الضرر المناعي.

استراتيجيات علاجية تستهدف الموت الخلوي

في السنوات الأخيرة أحرزت الأبحاث تقدمًا كبيرًا في فهم آليات الموت الخلوي لدى مرضى الإيدز، مع التركيز على كيفية مساهمة الفيروس في موت الخلايا المستهدفة. هناك العديد من الأبحاث التي تستهدف استخدام علاجات بيولوجية وأخرى مثبطة لبعض الآليات التي يعتقد أنها سبب في تقدم المرض، وتتشكل آليات العلاج الحديث باستخدام مثبطات الكاسبازات ومثبطات الالتهاب؛ لتقليل الموت الخلوي، وتحسين وظيفة الخلايا المناعية.

استهداف الخلايا الكامنة المصابة بالفيروس

يُعد استهداف الخلايا الكامنة المصابة بالفيروس إحدى الاستراتيجيات قيد البحوث الجارية. على سبيل المثال، تم تطوير أدوية لتحفيز الفيروس الكامن داخل الخلايا وإظهارها للجهاز المناعي مثل استخدام "vorinostat" بالاشتراك مع العلاج المناعي. وأظهرت هذه التقنية نجاحًا في تنشيط الفيروس والقضاء على الخلايا المصابة.

" Crispr " تقنية جديدة تستخدم لتعديل الحمض النووي الخاص بالفيروس داخل الخلايا المصابة، وقد نجحت هذه التقنية في تقليل استنساخ الفيروس ومنع تكاثره داخل الخلايا المصابة.

استهداف الموت الخلوي المبرمج

يعتمد فيروس المسبب للإيدز على استهداف مسارات موت الخلايا في الخلايا التائية عن طريق بروتينات تعطل وظيفة الميتوكندريا. استخدام مثبطات تمنع إطلاق سيتوكروم – سي اظهر فاعليته في الحفاظ على بقاء الخلايا المناعية حية لفترة أطول. كما أن استخدام بعض المكملات والفيتامينات التي تهدف لتقليل الإجهاد التأكسدي من شأنها أن تكون فاعلة في تقليل مستويات الإجهاد التأكسدي، وتباعًا المحافظة على الخلايا المناعية.

مقاومة الخلايا للتعرض للموت الخلوي:

من غير المعلوم حاليًّا الأسباب الدقيقة وراء كون بعض الأشخاص لديهم مناعة طبيعية ضد فيروس الإيدز، بمعنى آخر على الرغم من تعرض هؤلاء الأشخاص إلى الفيروس، فإن خلاياهم لديها القدرة على صد الفيروس ومنعه من الدخول، ومن ثم التكاثر فيها، ومن ضمن الاقتراحات التي توضح السبب وراء كون هؤلاء الأشخاص لديهم مستقبلات الكيموكينات المساعدة غير

طبيعية، بمعنى أنها مختلفة عن الأشخاص العاديين، فلا يجد الفيروس البوابة الثانية ملائمة لدخوله الخلية، ومن ثم لا يتمكن من دخول الخلية. وهناك كثير من الدراسات حول هذا الموضوع، ولكن في الوقت الحاضر وجد أن هذا ليس بالسبب الكافي؛ لأنه حتى الأشخاص الذين لديهم خلل في مستقبلات الكيموكينات من الممكن تعرضهم لدخول الفيروس والتكاثر في خلاياهم،وأيضًا كثير من الدراسات، ومنها دراسات قمنا بها بينت عدم وجود خلايا وحيدة النواة قد تكون مقاومة ١٠٠٪ لدخول الفيروس، سواء النوع الأول أو الثاني من فيروسات نقص المناعة.

الخلاصة

مرض نقص المناعة المكتسب هو مرض مدمر للجهاز المناعي. يعتبر الموت الخلوي أحد المفاهيم الأساسية التي تساهم في فهم تقدم المرض. أثناء الإصابة بالعدوى، وبالأخص في المراحل المتقدمة من المرض تسهم الخلايا المناعية، وبالأخص الخلايا التائية في آليات موت خلوي متنوعة تشمل الاستماتة، النخر، البيروبتوسيس، والتفرد. فهم هذه الآليات يشكل حجر الأساس في تطوير علاجات تستهدف الحد من تأثير المرض وتحسين صحة المرضى.

المراجع:

Reference:

1. **Doitsh, G., & Greene, W. C. (2016). Dissecting How CD4 T Cells Are Lost During HIV Infection. Cell Host & Microbe, 19(3), 280–291.**
2. **El-Far, M., & Tremblay, C. (2018). Pyroptosis and HIV: Implications for Viral Replication and Progression to AIDS. Frontiers in Immunology, 9, 2678.**
3. **Badley, A. D. (2020). Cell death mechanisms in HIV pathogenesis. Current HIV/AIDS Reports, 17(3), 193–204.**
4. **Campbell, G. R., & Spector, S. A. (2018). Autophagy in HIV infection: Interplay with apoptosis and implications for therapy. Viruses, 10(10), 501.**
5. **Kroemer, G., & Galluzzi, L. (2020). Mechanisms of HIV-Induced Apoptosis and Implications for Cure Strategies. Nature Reviews Immunology, 20(6), 350–361.**

6. **Gulzar N, Copeland KF. (2023). Apoptosis in HIV infection: Mechanisms and Therapeutic Implications. Frontiers in Immunology.**
7. **Doitsh G, Greene WC. (2023). Dissecting the Contribution of Apoptosis to HIV Pathogenesis. Cell Reports.**
8. **Cummins NW, Badley AD. (2024). Mechanisms of T cell apoptosis in HIV infection and therapeutic opportunities. Journal of Virology.**
9. **Current HIV/AIDS Reports (2024) مراجعة شاملة عن أدوية الجيل الجديد التي تستهدف موت الخلايا المبرمج**

الفصل الرابع

دور الموت الخلوي في سرطان الثدي

المؤلف

أ.د. علي الجابري

ملخص

سرطان الثدي هو عبارة عن ورم أو أورام دخيلة على الجسم، لديها القدرة على غزو أنسجة الثدي السليمة، ثم الانتشار إلى أنسجة أعضاء أخرى في الجسم؛ مما يؤدي إلى فقدان هذه الأعضاء الوظائف المنوطة بها. ويلعب جهاز المناعة دورًا مهمًا ومحوريًا للتصدي لسرطان الثدي والوقاية منه. وهنالك عدة آليات يستخدمها جهاز المناعة للحماية من سرطان الثدي؛ حيث يتفاعل جهاز المناعة مع الخلايا السرطانية، ويعمل على منع تطورها أو القضاء عليها. هذا التفاعل المحوري بين خلايا جهاز المناعة وخلايا الثدي السرطانية يمكن أن يمنع نشوء الأورام أو يقلل من نموها وتطورها. فخلايا المناعة التائية القاتلة على سبيل المثال لديها القدرة على التمييز بين خلايا الثدي السرطانية والخلايا السليمة عن طريق استخدام مستقبلات أو جزيئات محددة تتواجد على أسطح الخلايا السرطانية. وعلى الرغم من أن جهاز المناعة يقوم بدور أساسي في مكافحة سرطان الثدي، فإنه وفي بعض الحالات لا يكون دور جهاز المناعة كافيًا للقضاء على سرطان الثدي أو منع انتشاره. وهناك عدة عوامل تجعل جهاز المناعة أحيانًا غير كافٍ في مكافحة سرطان الثدي، ويعود ذلك إلى قدرة سرطان الثدي على التخفي بطرق مختلفة من فتك جهاز المناعة؛ مما يتيح له الهروب من المراقبة والمهاجمة. وموت الخلية المبرمج هو عملية محورية وأساسية للتصدي لسرطان الثدي، وتؤدي هذه

العملية إلى التخلص من الخلايا السرطانية ومنع انتشارها في الجسم. ويُعتبر فقدان وظيفة موت الخلية المبرمج أمرًا مهمًا في تطور المرض. وخلايا الثدي السرطانية تتجنب بشكل غير طبيعي الموت المبرمج؛ مما يسمح لها بالبقاء على قيد الحياة والنمو بشكل غير متحكم فيه. وفي سرطان الثدي يحدث خلل في هذه العملية المحورية في مكافحة السرطان، ويتم تعطيل الآليات التي تحفز موت الخلايا المبرمج؛ مما يؤدي إلى بقاء الخلايا السرطانية على قيد الحياة لفترة أطول. وهناك عدة طرق يمكن أن يحدث فيها هذا التعطيل كالتغيرات الجينية والطفرات في الجينات المسؤولة عن تحفيز الموت الخلوي مثل الجين "p53" الذي يعتبر من أهم الجينات المضادة للسرطان، وكذلك التأثيرات البيئية كالتدخين أو المواد الكيميائية التي قد تؤدي إلى تلف جيني يعطل عملية موت الخلايا المبرمج. وعندما تُعطل آلية الموت الخلوي المبرمج في خلايا الثدي السرطانية، يمكن أن تزيد هذه الخلايا من قدرتها على البقاء والنمو؛ مما يؤدي إلى تفشي السرطان. وبعض العلاجات الموجهة لسرطان الثدي تستهدف زيادة فعالية الموت الخلوي المبرمج في الخلايا السرطانية. وكذلك العلاج الجيني في المستقبل، يمكن من خلاله استهداف الجينات المعطلة المسؤولة عن تعطيل عملية الموت المبرمج؛ لتقليص انتشار سرطان الثدي والقضاء عليه؛ لذلك، فإن الفهم العميق لعملية موت الخلايا المبرمج يمكن أن يكون له تأثير كبير على استراتيجيات العلاج والوقاية من سرطان الثدي.

مقدمة

يمكن تعريف السرطان بشكل عام على أنه مجموعة من الأمراض التي تتميز بنمو خلايا غير طبيعية في الجسم. وهذه الخلايا قد تنمو وتتكاثر بشكل عشوائي وغير منضبط؛ مما يؤدي إلى تكوين أورام أو انتشار لهذه الخلايا السرطانية إلى أجزاء أخرى من الجسم. ويحدث السرطان عادة عندما تحدث تغييرات جينية (طفرات) في الحمض النووي "DNA" للخلايا؛ مما يؤدي إلى نمو هذه الخلايا بشكل عشوائي وغير طبيعي. وهنالك أنواع كثيرة من السرطان، كسرطان الثدي والرئة، والقولون والجلد والكبد. ويمكن أن يكون السرطان حميدًا أو خبيثًا؛ حيث يتميز السرطان الخبيث بقدرة الخلايا على التحرك إلى مناطق أخرى من الجسم، وهو ما يعرف بالانتشار، بينما السرطان الحميد لا ينتشر.

سرطان الثدي هو عبارة عن ورم أو أورام دخيلة على الجسم لديها القدرة على غزو أنسجة الثدي السليمة، ثم الانتشار إلى أنسجة أعضاء أخرى في الجسم؛ مما يؤدي إلى فقدان الوظائف المنوطة بهذه الأعضاء. ويعتبر سرطان الثدي من أكثر أنواع السرطانات شيوعًا، وبالذات لدى النساء، ويحدث عندما تتكاثر بعض خلايا أنسجة الثدي بشكل سريع وعشوائي إلى درجة تخرج فيها عن السيطرة مكونة كتلة ورمية في معظم الحالات. وتستمر هذه الخلايا السرطانية في غزو الخلايا السليمة المجاورة لها داخل الثدي، ومن ثم

تنتشر هذه الخلايا السرطانية إلى أنسجة وأعضاء أخرى في الجسم كالعقد اللمفاوية وغيرها من أجزاء الجسم المختلفة. وينشأ هذا السرطان عادة في الغدد اللبنية المسؤولة عن إفراز اللبن أو في المسارات التي تنقل اللبن إلى الحلمة، ويمكن كذلك أن ينشأ سرطان الثدي أيضًا من الأنسجة الدهنية أو النسيج الضام الليفي المتواجد داخل الثدي.

وهناك عوامل عدة قد تساهم في زيادة خطر الإصابة بسرطان الثدي، منها على سبيل المثال لا الحصر العوامل الوراثية والعوامل الهرمونية، مثل بدء الدورة الشهرية في وقت مبكر أو انقطاع الطمث المتأخر. وكذلك العمر؛ حيث يزداد خطر الإصابة مع تقدم السن، وأيضًا أسلوب الحياة كالتغذية غير الصحية، وقلة النشاط البدني، والتدخين، وأيضًا التعرض للأشعة كبعض أنواع العلاجات الإشعاعية التي قد تزيد من احتمالية الإصابة. وسرطان الثدي مرض معقد يمكن أن يتطور نتيجة لتراكم عدة عوامل، منها العوامل الوراثية والبيئية.

أهمية جهاز المناعة في مكافحة سرطان الثدي

جهاز المناعة البشري، وكما هو معلوم، عبارة عن نظام دفاعي متكامل يعمل على حماية الجسم من الأمراض وأنواع السرطان المختلفة ومنها سرطان الثدي. وتعتمد فعالية الجهاز المناعي البشري في مكافحة سرطان الثدي على

قدرته على التعرف على الخلايا السرطانية ومهاجمتها والفتك بها. ويتلخص دور جهاز المناعة في مكافحة سرطان الثدي بداية بالتعرف على الخلايا السرطانية الناشئة؛ كون أن هذه الخلايا السرطانية غالبًا ما تحمل على سطحها بروتينات غريبة عن الجسم من خلال متغيرات في الجينات؛ مما يجعل هذه الخلايا مختلفة مناعيًا عن خلايا الجسم السليمة. وعند تعرف جهاز المناعة على هذه البروتينات الغريبة عن الجسم فهذا مؤشر مهم على وجود خطر سرطاني، وبالتالي يتم تحفيز واستجابة الجهاز المناعي لهذه المتغيرات الغريبة على الخلايا، وبالتالي التخلص من هذه الخلايا.

وتكون الاستجابة المناعية من خلال عوامل وخلايا متعددة منها الخلايا التائية القاتلة " CTL" التي تعد من أهم الخلايا المناعية في مكافحة السرطان، ولديها القدرة على مهاجمة الخلايا السرطانية بشكل مباشر بعد التعرف عليها، ومن ثم الفتك بها. وهنالك أيضًا الخلايا القاتلة الطبيعية " NK " التي تلعب كذلك دورًا مهمًا جدًا في قتل الخلايا السرطانية المحتوية على جزيئات غريبة عن الجسم والتخلص منها بطريقة مباشرة وسريعة ودون الحاجة إلى تحفيز مسبق. وبالإضافة إلى الخلايا التائية القاتلة والخلايا القاتلة الطبيعية، هنالك أيضًا الخلايا البلعمية الكبيرة " Macrophages" التي تلعب أيضًا دورًا بارزًا في تدمير الخلايا السرطانية، وتقوم هذه الخلايا البلعمية بإرسال إشارات متنوعة

إلى جهاز المناعة لتحفيزه للقيام بمهاجمة الخلايا السرطانية. وفي حالة تعرض الجسم للخلايا السرطانية نفسها مرة أخرى، فإن جهاز المناعة يستخدم خلايا الذاكرة التي تتعرف بسرعة على خلايا الثدي السرطانية وتهاجمها بشكل أسرع وأكثر فعالية. وهنالك أيضًا الالتهاب المناعي الذي بدوره يساعد في التخلص من الأورام السرطانية عن طريق استجابة جهاز المناعة إلى زيادة تدفق الدم إلى الورم؛ مما يسهل وصول الخلايا المناعية إليه، وبالتالي مهاجمته والفتك به. ومع ذلك، يمكن أن يصبح الالتهاب المناعي المزمن عاملًا مساعدًا لنمو بعض أنواع السرطان بدلًا من التخلص منها.

ومما لا شك فيه إطلاقًا أن جهاز المناعة البشري يلعب دورًا أساسيًا ومحوريًا في مكافحة السرطان بشكل عام وسرطان الثدي بشكل خاص، وذلك من خلال التعرف المناعي على الخلايا السرطانية ومهاجمتها وتدميرها، ولكن بعض أنواع السرطان يمكن لها أن تتطور لتصبح مقاومة لبعض استراتيجيات الدفاع المناعي. ومن بعض التحديات التي تواجه جهاز المناعة عملية الهروب المناعي؛ حيث إن بعض خلايا سرطان الثدي تطور طرقًا مختلفة للمراوغة وللهروب من فتك جهاز المناعة بها عبر تغيير مظهرها أو إفراز مواد تقلل من فعالية الاستجابة المناعية ضدها. وكذلك عملية التثبيط المناعي؛ حيث تفرز بعض الأورام مواد كيميائية تعوق أو تُضعف جهاز المناعة؛ مما يجعل من الصعب

عليه مهاجمة الورم بفعالية. وسوف نتطرق أدناه بشكل مبسط لبعض طرق وآليات الجهاز المناعي في الحماية من مرض سرطان الثدي، وكذلك بعض طرق مراوغة السرطان لآليات جهاز المناعة.

آليات جهاز المناعة في الحماية من سرطان الثدي

هنالك عدة آليات معقّدة يستخدمها جهاز المناعة للحماية من أنواع السرطان المختلفة ومنها سرطان الثدي؛ حيث يتفاعل جهاز المناعة مع الخلايا السرطانية، ويعمل على منع تطورها أو القضاء عليها. وهذا التفاعل بين خلايا جهاز المناعة والخلايا السرطانية يمكن أن يمنع نشوء الأورام أو يقلل من نموها وتطورها؛ فالخلايا التائية القاتلة –على سبيل المثال– لديها القدرة على التمييز بين الخلايا السرطانية والخلايا السليمة عن طريق استخدام مستقبلات أو جزيئات محددة توجد على أسطح الخلايا السرطانية. وبعد التعرف على هذه الخلايا السرطانية، تقوم الخلايا التائية القاتلة بعملية تدمير الخلايا السرطانية عبر إفراز مواد كيميائية سامة.

وكذلك الأجسام المناعية المضادة (التي تنتجها الخلايا اللمفاوية البائية) تلعب دورًا مهمًا وبارزًا في التعرف على الجزيئات أو البروتينات المميزة والموجودة على أسطح خلايا سرطان الثدي؛ مما يؤدي إلى تنشيط الخلايا المناعية الأخرى مثل الخلايا القاتلة الطبيعية التي بدورها تقوم بالفتك بالخلايا

السرطانية بعدة طرق منها استخدام البيرفورين Perforin لعمل ثقب في جدار الخلية السرطانية، وكذلك مادة القرانزايم" Granzyme" التي بدورها تقوم بتحفيز الخلايا السرطانية من خلال إنزيمات الكاسبيزات "Caspases" للقيام بعملية الانتحار المبرمج أو موت الخلية المبرمج، وهي عملية مهمة جدًا ومحورية للتخلص من الخلايا السرطانية. فالخلايا السرطانية، وكما أشرنا سابقًا، غالبًا ما تحتوي على طفرات جينية تميزها عن الخلايا الطبيعية؛ مما يجعلها هدفًا رئيسًا للمهاجمة من قبل خلايا المناعة كالخلايا القاتلة الطبيعية والخلايا التائية القاتلة، وغيرها من أدوات جهاز المناعة.

وأيضًا للتفاعل مع الخلايا المناعية الأخرى دور مهم في مكافحة السرطان، فعلى سبيل المثال الخلايا التشجرية "Dendritic cells" التي تلعب دورًا مهمًا ومحوريًا في تقديم المستضدات السرطانية إلى الخلايا التائية؛ مما يعزز من قدرة وقوة الاستجابة المناعية ضد سرطان الثدي. وكذلك الخلايا المناعية الأخرى مثل الخلايا البلعمية الكبيرة يمكن أن تعمل على تدمير الخلايا السرطانية المتنقلة التي تنتشر إلى الأنسجة وإلى الأعضاء الأخرى من الجسم. وفي بعض الحالات، قد يعمل جهاز المناعة على "مراقبة الورم السرطاني" والعمل على منع نموه أو انتشاره؛ حيث تكشف الخلايا المناعية عن الأورام الجديدة وتمنّعها من التطور. ويمكن لجهاز المناعة التفاعل مع الأورام في مراحل مبكرة؛ حيث يعمل على الحد

من نمو الورم أو حتى تدميره في بعض الحالات. وقد يستطيع جهاز المناعة القضاء على الخلايا السرطانية أو تقليص حجم الورم، ولكن –وللأسف– بعض الأورام تكون قادرة على التكيف مع جهاز المناعة.

أيضًا يقوم جهاز المناعة بإنتاج أنواع مختلفة من السايتوكينات، وهي مواد كيميائية تفرزها الخلايا المناعية لتنظيم استجابة الجهاز المناعي. فعلى سبيل المثال، السايتوكينات مثل إنترليوكين–٢ " IL–2" وإنترفيرون–غاما "IFN–γ" تعزز من نشاط الخلايا التائية القاتلة والخلايا القاتلة الطبيعية، وتساعد في مكافحة سرطان الثدي. وفي بعض الحالات السرطانية، قد يكون لدى بعض الأورام القدرة على "التخفي" عن الجهاز المناعي عبر آليات مثل تقليل تعبير مستضدات معينة أو إفراز مثبطات مناعية مثل "PD–L1". والعلاجات المناعية الحديثة تهدف إلى تعزيز قدرة آليات جهاز المناعة على التعرف على الأورام، ومن ثم الفتك بها.

كيف يتعرف جهاز المناعة على خلايا سرطان الثدي؟

تحمل خلايا سرطان الثدي بعض العلامات أو الجزيئات المميزة التي يمكن من خلالها لخلايا المناعة التعرف عليها ومهاجمتها، وهذه الجزيئات تعرف بالمستضدات "antigens"، وهناك أنواع عدة من هذه الجزيئات التي تلعب

دورًا مهمًّا في مهاجمة خلايا سرطان الثدي. فمستقبلات هير "HER2" على سبيل المثال هي عبارة عن بروتينات توجد عادة على أسطح خلايا الثدي السليمة، ولكنها تتواجد بشكل مفرط في بعض حالات سرطان الثدي. وعندما تكون هذه البروتينات موجودة بكثرة على أسطح الخلايا السرطانية، فتصبح هدفًا لخلايا المناعة مثل الخلايا التائية القاتلة التي تتعرف عليها وتهاجم الخلايا التي تحملها. ووجود هذه البروتينات يرتبط بنوعٍ عدواني من سرطان الثدي، ولكن يمكن أيضًا أن تكون هذه المستقبلات مستهدفة بالعلاج المناعي والعلاج الموجه مثل التراستوزوماب "Herceptin" الذي يعزز من قدرة الجهاز المناعي على مهاجمة سرطان الثدي.

وأيضًا هنالك مستضدات السرطان الجنينية " CEA"، وهي مستضدات موجودة عادة في الأجنة، ولكنها قد تظهر كذلك بكميات أعلى في بعض أنواع السرطان، بما في ذلك سرطان الثدي. ويتعرف جهاز المناعة على هذه المستضدات كأجسام غريبة، ويهاجم الخلايا السرطانية التي تحتوي عليها. وأيضًا هنالك مستقبلات الإستروجين"ER" ومستقبلات البروجستيرون "PR"، وهي بروتينات موجودة على أسطح خلايا الثدي، ويمكن أن تكون موجودة بكثرة في خلايا سرطان الثدي. وعلى الرغم من أن هذه المستقبلات

لا تعتبر مستضدات مباشرة، فإنها تُعدُّ مؤشرات على خصائص الورم؛ مما يمكن من توجيه العلاج المناعي المناسب والعلاج الهرموني ضدها.

وأيضًا توجد مستضدات التوافق النسيجي "MHC"، وهي جزيئات موجودة على أسطح الخلايا، وتساعد جهاز المناعة في التمييز بين الخلايا السليمة وغير السليمة، والتعرف على الخلايا غير السليمة ومنها الخلايا السرطانية. وفي بعض الحالات، قد تكون الخلايا السرطانية قادرة على تقليل ظهور جزيئات "MHC" لتجنب هجوم جهاز المناعة، وهذا قد يجعل خلايا السرطان أكثر قدرة على الهروب من فتك الجهاز المناعي. وهنالك أيضًا توجد مستضدات أورام محددة أخرى، وقد تكون محددة لبعض أنواع السرطان، مثل Mucin-1 الذي يظهر في سرطان الثدي، وقد يكون هدفًا أيضًا للخلايا المناعية. ويمكن للخلايا التائية في جهاز المناعة التعرف على الخلايا السرطانية من خلال هذه المستقبلات والجزيئات الموجودة على أسطح الخلايا السرطانية. وعلى الرغم من ذلك، فإنه غالبًا ما يتمكن السرطان من إخفاء هذه الجزيئات أو تقليل تأثير جهاز المناعة عليها عن طريق آليات متعددة كما سوف يتم التطرق إليه لاحقا. وهذه العوامل والمستضدات هي طرق يمكن من خلالها أن يتعرف جهاز المناعة على الخلايا السرطانية ويبدأ في مهاجمتها. ومع ذلك، يظل السرطان قادرًا على تطوير آليات مقاومة تمنع مهاجمته بشكل كامل من

قبل جهاز المناعة، وهو ما يعزز الحاجة إلى العلاجات المناعية والعلاج الموجه لتحفيز قدرة جهاز المناعة على محاربة السرطان بفعالية أكبر.

هل جهاز المناعة يقوم بعمل كاف لمكافحة سرطان الثدي؟

على الرغم من أن جهاز المناعة يقوم بدور محوري وأساسي في مكافحة أنواع السرطان المختلفة بشكل عام وسرطان الثدي بشكل خاص، فإنه وفي بعض الحالات لا يكون دور جهاز المناعة كافيًا للقضاء على السرطان أو منع انتشاره. وهناك عدة عوامل تجعل جهاز المناعة أحيانًا غير كافٍ في مكافحة سرطان الثدي؛ لأن بعض الأورام السرطانية لديها القدرة على التخفي من جهاز المناعة؛ مما يتيح لها الهروب من المراقبة والمهاجمة، وفيما يلي شرح مبسط لكيفية عمل مراوغة سرطان الثدي لجهاز المناعة.

كيف يتمكن سرطان الثدي من تجاوز أسلحة جهاز المناعة الفتاكة؟

كما أشرنا سابقا، فجهاز المناعة في الجسم هو خط الدفاع الأول ضد العديد من الأمراض، بما في ذلك الخلايا السرطانية. ومع ذلك، يتمكن سرطان الثدي من تجاوز هذه الدفاعات بطرق معقدة، تتضمن عدة آليات واستراتيجيات رئيسة. هذه الاستراتيجيات تساعد الأورام في تفادي هجوم جهاز المناعة عليها؛ مما يجعلها

أكثر مقاومة للعلاج التقليدي مثل العلاج المناعي أو الكيميائي. فالأورام والسرطانات لديها القدرة على تطوير استراتيجيات متعددة للاحتيال على جهاز المناعة؛ مما يسمح لها بالنمو والانتشار. وفي المجمل، سرطان الثدي يستخدم استراتيجيات معقدة ومتشعبة من أجل التهرب من جهاز المناعة؛ مما يجعل محاربته صعبة وتتطلب استخدام العلاجات المناعية المتطورة والأدوية الحديثة التي تعمل على تنشيط جهاز المناعة بشكل أكبر لمهاجمة الأورام والتخلص منها. ومن بعض طرق مراوغة الأورام والسرطان لجهاز المناعة هي التجنب المباشر لاكتشاف الجهاز المناعي عن طريق تغيير الهوية الجزيئية، فالخلايا السرطانية قد تغير سطحها الخلوي بحيث لا تتعرف عليها خلايا المناعة (مثل الخلايا التائية). وهذه التغييرات تساعد السرطان على "إخفاء" نفسه عن جهاز المناعة. هذا بالإضافة إلى انخفاض التعبير عن الجزيئات الغريبة أو المستضدات، ففي بعض الحالات تتوقف الخلايا السرطانية عن إنتاج البروتينات التي عادةً ما يتعرف عليها جهاز المناعة، مثل البروتينات التي تظهر على أسطح الخلايا السرطانية، والتي يمكن أن تشير إلى أنها غريبة عن الجسم. وقد يستطيع جهاز المناعة في بعض الحالات القضاء على الخلايا السرطانية أو تقليص حجم الورم. ولكن بعض الأورام لديها القدرة على التكيف مع جهاز المناعة، كما أشرنا سابقًا، وبالتالي تتجنب الفتك بها من قبل جهاز المناعة.

ومن بعض طرق مراوغة الأورام لجهاز المناعة أيضًا تثبيط استجابة الجهاز المناعي عن طريق إنتاج المواد المثبطة للمناعة، فالخلايا السرطانية قد تفرز مواد كيميائية تمنع أو تضعف أو تعطل استجابة جهاز المناعة. وقد تحاول بعض الخلايا السرطانية تثبيط عمل الخلايا التائية المسؤولة عن مهاجمة الخلايا السرطانية عن طريق بروتينات مثل "PD-L1 وCTLA-4". وهذه الآليات تستخدمها الأورام لوقف نشاط الخلايا التائية، والتي ترتبط مع مستقبلات على خلايا المناعة وتمنعها من مهاجمة السرطان. وبعض خلايا السرطان لديها القدرة على إفراز مواد كيميائية تُثبط وظيفة خلايا المناعة. فعلى سبيل المثال، قد تفرز خلايا السرطان بعض السيتوكينات مثل "TGF-β"التي تمنع استجابة الخلايا التائية القاتلة، وتقلل من قدرة جهاز المناعة على مهاجمة الخلايا السرطانية.

وكذلك من طرق مراوغة الأورام والسرطانات لجهاز المناعة التفاعل مع البيئة المحيطة كالتحفيز على نمو الأوعية الدموية؛ حيث إن أيضًا الخلايا السرطانية يمكن أن تحفز نمو الأوعية الدموية الجديدة "Angiogenesis" مما يوفر لها إمدادات أفضل من الأكسجين والمواد المغذية للورم. فالنمو السريع للأنسجة يمكن أن يقلل من قدرة خلايا المناعة على الوصول إلى الورم بشكل فعّال.

وكذلك بعض الأورام تحاول جذب خلايا مناعية لا تكون فعّالة في مكافحة السرطان، مثل الخلايا الحبيبية أو الخلايا التائية التنظيمية التي تثبط الاستجابة المناعية بشكل عام. وبعض الأورام تفرز مواد كيميائية تقوم بتثبيط الاستجابة المناعية. فعلى سبيل المثال، يمكن للأورام أن تفرز تروبولوستاتين أو تروبولوستاتين-٢، اللذين يثبطان الخلايا التائية، ويقللان من فاعلية جهاز المناعة. كما أن بعض الأورام تطور آليات أخرى للتغلب على ردود فعل الجهاز المناعي. على سبيل المثال، يمكن لبعض الأورام أن تنتج مواد كيميائية تمنع الجهاز المناعي من التعرف عليها أو تضعف استجابة المناعة. وبعض الأورام يمكن أن تستخدم طُرقًا لإخفاء العلامات التي عادة ما تُمكن جهاز المناعة من التعرف عليها. فعلى سبيل المثال، يمكن للخلايا السرطانية أن تُعدّل جزيئات البروتينات الموجودة على سطحها؛ بحيث تصبح غير مرئية لجهاز المناعة، وبالتالي يعجز جهاز المناعة عن التعامل معها. وكذلك تأثير البيئة المناعية المحيطة بالورم؛ كون أن بعض الأورام تنشئ بيئة محيطة بها تتسم بالالتهابات أو تكون غنية بخلايا مثبطة للمناعة؛ مما يسهل للسرطان أن يظل "مختفيًا" من الجهاز المناعي. ويمكن لبعض الأورام أن تبرمج الخلايا المناعية المحاربة (مثل الخلايا التائية) على العمل ضد الأنسجة السليمة، أو حتى تجاهل الخلايا السرطانية في بيئة الورم. وفي مرض السرطان تتراكم الطفرات الجينية في الخلايا. وهذه الطفرات قد تؤدي إلى تغيرات مهمة في تكوين الخلية؛ مما يجعل الخلايا السرطانية أكثر قدرة على النجاة من محاولات جهاز المناعة في

تدميرها. كما أن هذه الطفرات قد تجعل من الصعب على الجهاز المناعي تمييز الخلايا السرطانية عن الخلايا الطبيعية والأورام السرطانية غالبًا ما تحتوي على طفرات تجعل الخلايا السرطانية تفرز مواد تساعدها على تجنب التعرف عليها من قبل جهاز المناعة. وقد لوحظ أن بعض الأورام تتطور بشكل مستمر لتصبح مقاومة للعلاج المناعي. وهذا يحدث عندما تتكيف الخلايا السرطانية مع العلاجات التي تحفز الجهاز المناعي (مثل مثبطات النقاط التفتيشية) وتطور آليات جديدة لتفادي التأثيرات العلاجية. وفي بعض الحالات، مثل الإصابة بفيروس نقص المناعة أو أمراض المناعة الذاتية، قد يكون جهاز المناعة ضعيفًا للغاية لدرجة أنه لا يستطيع مقاومة السرطان. وقد تتجنب الخلايا السرطانية عملية موت الخلية المبرمج عبر تغيير آليات البروتينات المسؤولة عن هذا الموت مثل بروتين بي ٥٣ وبروتين بي سي أل ٢؛ مما يجعلها أكثر قدرة على البقاء والنمو وحتى في مواجهة جهاز المناعة.

أهمية موت الخلية المبرمج في مكافحة سرطان الثدي

تبرز أهمية موت الخلية المبرمج في مكافحة أنواع السرطان المختلفة ومنها سرطان الثدي من خلال انتشار وتطور السرطان لدى الأشخاص المصابين بأمراض نقص المناعة كمرض الإيدز، وكذلك عند كبار السن؛ نتيجة لضعف ونقص المناعة لديهم. فموت الخلية المبرمج يلعب دورًا حيويًا وبارزًا في مكافحة

سرطان الثدي، ويتم ذلك بعدة طرق منها التخلص من الخلايا غير الطبيعية؛ حيث تتكاثر الخلايا بشكل غير منضبط وغير طبيعي؛ مما يؤدي إلى تكوين الأورام. ويعمل موت الخلايا المبرمج على التخلص من هذه الخلايا غير الطبيعية أو التالفة التي قد تتحول لاحقًا إلى خلايا سرطانية ضارة، وبالتالي فإن موت الخلية المبرمج يحد من انتشار الورم. وكذلك التحكم في النمو الخلوي عبر تحفيز موت الخلايا التالفة أو المريضة، فيحافظ الجسم على التوازن بين نمو الخلايا والموت الخلوي؛ مما يساهم كذلك في الوقاية من نمو الأورام السرطانية. بالإضافة إلى ذلك، هنالك أيضًا عملية منع الانتشار السرطاني، فموت الخلايا المبرمج يقلل من فرص تحول الخلايا السرطانية إلى خلايا خبيثة قادرة على الانتقال والانتشار إلى أجزاء أخرى من الجسم. وهذا يشكل دفاعًا طبيعيًا مهمًّا ضد تحول الأورام إلى مراحل متقدمة (مثل الانتشار إلى الغدد اللمفاوية أو الأعضاء المهمة الأخرى في الجسم). وتبرز أهمية موت الخلية المبرمج كذلك في الحماية من تراكم الطفرات الجينية، وهي أيضًا أحد العوامل الرئيسة المساهمة في تطور مرض السرطان. فعندما تحدث طفرات في الخلايا، يمكن أن تقوم عملية موت الخلية المبرمج بإزالة الخلايا المصابة قبل أن تتكاثر وتؤدي إلى حدوث السرطان.

دور موت الخلية المبرمج في تطور سرطان الثدي

موت الخلايا المبرمج وكما تم ذكره بالفصل الأول هو عملية بيولوجية مهمة تنظم موت الخلايا بشكل دقيق وغير فوضوي. ويُعتبر موت الخلايا المبرمج جزءًا من العديد من العمليات الحيوية في الجسم كالنمو الجنيني، وتطور الأنسجة، وكذلك صيانة الأنسجة. وفي سرطان الثدي، يُعتبر فقدان وظيفة موت الخلايا المبرمج أمرًا مهمًا في تطور المرض. وتتجنب خلايا الثدي السرطانية موتَ الخلية المبرمج بشكل غير طبيعي؛ مما يسمح لها بالبقاء على قيد الحياة والنمو بشكل غير متحكم فيه. وفي الحالة الطبيعية، فالخلايا التي تكون تالفة أو غير ضرورية تخضع لموت مبرمج يسمح لها بالاختفاء، ولكن في حالة سرطان الثدي يحدث خلل في هذه العملية المحورية في مكافحة السرطان. وفي سرطان الثدي، يتم تعطيل الآليات التي تحفز موت الخلايا المبرمج؛ مما يؤدي إلى بقاء الخلايا السرطانية على قيد الحياة لفترة أطول (جدول ٣). وهناك عدة طرق يمكن أن يحدث فيها هذا التعطيل كالتغيرات الجينية والطفرات في الجينات المسؤولة عن تحفيز الموت الخلوي مثل الجين "p53" الذي يعتبر من أهم الجينات المضادة للسرطان. وكذلك التأثيرات البيئية كبعض العوامل البيئية مثل التدخين أو المواد الكيميائية التي قد تؤدي إلى تلف جيني يعطل عملية موت الخلايا المبرمج. وأيضًا التداخلات

الهرمونية؛ حيث إنه من الممكن لبعض الهرمونات مثل هرمون الأستروجين أن يحفز نمو الخلايا السرطانية عن طريق تقليل معدل موت الخلايا المبرمج.

جدول ٣: عوامل تعطيل الآليات التي تحفّز موت الخلية المبرمج

العامل	التأثير على موت الخلية المبرمج
حدوث طفرة في جين"p53"	تؤدي الطفرات في هذا الجين إلى تعطيل قدرته على تحفيز الموت المبرمج؛ مما يسهم في نمو الخلايا السرطانية.
وجود كبير للبروتين"Bcl-2 "	زيادة مستويات "Bcl-2" يمكن أن تمنع موت الخلايا المبرمج.
التمدد غير الطبيعي لإشارات " NF-κB"	زيادة نشاط "NF-κB" يرتبط بمقاومة موت الخلايا المبرمج من خلال تحفيز البقاء الخلوي ووقف العمليات المؤدية للموت الخلوي.
الإجهاد الخلوي	الإجهاد المزمن يمكن أن يعوق قدرة الخلايا على إجراء موت الخلايا المبرمج؛ مما يساهم في تطور السرطان.

العامل	التأثير على موت الخلية المبرمج
التحوير في مسارات إشارات الموت	تؤدي التغيرات في هذه المسارات إلى تعطيل تحفيز الموت الخلوي، مثل انخفاض التفاعل مع " Fas " أو خلل في الإشارات المؤدية إلى الانشطار الخلوي.
ارتفاع مستويات الكورتيزول	ارتفاع الكورتيزول يمكن أن يثبط موت الخلايا المبرمج ويعزز بقاء الخلايا تحت ظروف الإجهاد.

إن تعطيل الآليات التي تحفز موت الخلايا المبرمج يمكن أن يكون نتيجة للتغيرات الجينية أو البيئية التي تؤثر على الإشارات الخلوية؛ ما يسهم في الأمراض مثل سرطان الثدي واضطرابات أخرى. الجدول السابق يوضح فقط بعضًا من العوامل التي تحفز موت الخلية المبرمج.

هل موت الخلية المبرمج مضرٌ أم مفيد لخلايا سرطان الثدي؟

موت الخلية المبرمج -وكما أشرنا سابقًا- هي عملية طبيعية تهدف إلى التخلص من الخلايا التالفة أو غير الطبيعية، وتعتبر هذه العملية مفيدة بشكل عام للصحة؛ حيث تساعد في الحفاظ على التوازن الخلوي داخل الجسم. أما بالنسبة للخلايا السرطانية، فيمكن أن يكون موت الخلية المبرمج مفيدًا أو ضارًا حسب السياق؛ ففي

الحالات الطبيعية، يجب أن تتمكن الخلايا السليمة من تحفيز موت الخلايا التالفة أو غير الطبيعية، بما في ذلك الخلايا السرطانية. إن تحفيز الموت الخلوي المبرمج في الخلايا السرطانية يعد وسيلة فعالة للتقليل من نمو وانتشار سرطان الثدي. والعديد من العلاجات السرطانية، مثل العلاج الكيميائي والعلاج الإشعاعي، تعمل على تحفيز هذا النوع من الموت في الخلايا السرطانية لمنع تكاثرها. أما الخلايا السرطانية فغالبًا ما تكون قادرة على تطوير آليات تمنع حدوث الموت الخلوي المبرمج، وهذا يعني أنها قد تنجو وتستمر في النمو والتكاثر بشكل غير منضبط. وعندما تُعطل آلية الموت الخلوي المبرمج في الخلايا السرطانية، يمكن أن تزيد هذه الخلايا من قدرتها على البقاء والنمو؛ مما يؤدي إلى تفشّي السرطان؛ لذلك يمكن القول إن تحفيز موت الخلايا المبرمج في الخلايا السرطانية يُعتبر مفيدًا لعلاج السرطان، في حين أن منع هذا الموت يمكن أن يساهم في تطور مرض السرطان.

العلاج المناعي لسرطان الثدي

يُعتبر سرطان الثدي من السرطانات التي يمكن الكشف عنها مبكرًا، وهو ما يُحسّن من فرص الشفاء؛ ولذلك تبرز أهمية الكشف المبكر واتباع الفحوصات الدورية مثل تصوير الثدي بالأشعة السينية (الماموجرام) والفحص السريري. في الآونة الأخيرة، قام العلماء بتطوير العلاج المناعي الذي يعتمد على تحفيز جهاز

المناعة لمحاربة السرطان بشكل أكثر فعالية. ويشمل العلاج المناعي مثبطات نقاط التفتيش المناعية Checkpoint inhibitors “Cell Cycle" التي تمنع الخلايا السرطانية من "إخفاء" نفسها عن جهاز المناعة. وكذلك العلاج بالخلايا التائية القاتلة من خلال تعديل خلايا تائية من المريض؛ لتصبح قادرة على التعرف بشكل أفضل على الخلايا السرطانية والفتك بها. وأيضًا عن طريق استخدام الأجسام المضادة وحيدة النسيلة "Monoclonal antibodies" التي ترتبط بالخلايا السرطانية وتحفز جهاز المناعة لمهاجمتها والقضاء عليها. وفي السنوات الأخيرة، تم تطوير علاجات مناعية مبتكرة تستهدف تعزيز قدرة جهاز المناعة على محاربة السرطان، وتشمل هذه العلاجات استخدام الأدوية التي تنشط الخلايا التائية القاتلة أو تقوي قدرة جهاز المناعة على التعرف على الخلايا السرطانية. لذلك، في حين أن جهاز المناعة يلعب دورًا أساسيًا في مكافحة السرطان، فإن هناك حالات يتطلب فيها الأمر تدخلًا علاجيًا آخر للمساعدة في مواجهة المرض.

العلاقة بين موت الخلية المبرمج وعلاج سرطان الثدي

بعض العلاجات الموجهة للسرطان تستهدف زيادة فعالية الموت الخلوي المبرمج في الخلايا السرطانية. على سبيل المثال، يمكن استخدام الأدوية والعلاج الجيني لتفعيل مسارات الموت الخلوي في الخلايا السرطانية؛ مما يساهم في تدمير

الأورام. وفي العديد من الحالات، تعتمد فعالية العلاج الكيميائي والعلاج الإشعاعي على قدرة الخلايا السرطانية على الاستجابة للموت الخلوي المبرمج. ويمكن أن تزيد بعض الأدوية من استجابة الخلايا السرطانية لهذا النوع من الموت؛ مما يجعلها أكثر تقبّلًا للعلاج. وتعتبر القدرة على تحفيز وتعزيز موت الخلايا المبرمج أحد أساليب الوقاية والعلاج الفعالة في مكافحة سرطان الثدي. وفهم هذه العملية وكيفية تنشيطها في الخلايا السرطانية هو مجال حيوي للبحث، وقد يؤدي إلى تطوير علاجات جديدة وأكثر فعالية في المستقبل.

تسعى العديد من العلاجات الحديثة لسرطان الثدي إلى إعادة تنشيط عملية موت الخلايا المبرمج في الخلايا السرطانية. فعلى سبيل المثال، يعتمد العلاج الكيميائي في بعض الأحيان على تحفيز موت الخلايا السرطاني، كما يمكن للعلاج المناعي أيضًا أن يساعد في تحفيز الجهاز المناعي للقضاء على الخلايا السرطانية، وكذلك العلاج الجيني في المستقبل؛ إذ يمكن من خلاله استهداف الجينات المعطلة المسؤولة عن تعطيل عملية الموت المبرمج لتقليص انتشار سرطان الثدي والقضاء عليه.

المراجع:

Reference:

1. Qian J, Zhao L, Xu L, Zhao J, Tang Y, Yu M, Lin J, Ding L, Cui Q. Cell Death: Mechanisms and Potential Targets in Breast Cancer Therapy. Int J Mol Sci. 2024 Sep 7;25(17): 9703.
2. Zhu M, Liu D, Liu G, Zhang M, Pan F. Caspase-Linked Programmed Cell Death in Prostate Cancer: From Apoptosis, Necroptosis, and Pyroptosis to PANoptosis. Biomolecules. 2023 Nov 28;13(12): 1715.
3. Emens LA. Breast cancer immunobiology driving immunotherapy: vaccines and immune checkpoint blockade. Expert Rev Anticancer Ther. 2012;12: 1597–1611.
4. Lipson EJ, Forde PM, Hammers HJ, Emens LA, Taube JM, Topalian SM. Antagonists of PD-1 and PD-L1 in Cancer Treatment. Semin Oncol. 2015;42: 587–600.

5. Noguchi E, Shien T, Iwata H. Current status of PD-1/PD-L1 blockade immunotherapy in breast cancer. Jpn J Clin Oncol. 2021 Mar 3;51(3): 321-332.
6. Barroso-Sousa R, Tolaney SM. Clinical Development of PD-1/PD-L1 Inhibitors in Breast Cancer: Still a Long Way to Go. Curr Treat Options Oncol. 2020 Jun 17;21(7): 59.
7. avas P, Salgado R, Denkert C, Sotiriou C, Darcy PK, Smyth MJ, et al. Clinical relevance of host immunity in breast cancer: from TILs to clinic. Nat Rev Clin Oncol. 2016;13: 228–41.
8. Naji O, Ghouzlani A, Rafii S, Sadiqi RU, Kone AS, Harmak Z, Choukri K, Kandoussi S, Karkouri M, Badou A. Investigating tumor immunogenicity in breast cancer: deciphering the tumor immune response to enhance therapeutic approaches. Front Immunol. 2024 Oct 23;15: 1399754.

الفصل الخامس

دور الموت الخلوي في أمراض المناعة الذاتية

المؤلف

د. طلعت البخاري

مقدمة:

هي أمراض تحصل بسبب مهاجمة الجهاز المناعي (بواسطة خلايا مناعية لمفاوية أو أجسام مضادة) لمستضدات "antigen" ذاتية في أنسجة الجسم، مسببةً تلفًا أو عطلًا وظيفيًا لتلك الأنسجة في أعضاء الجسم.

وفعليًا، يوجد ثلاثة عوامل تسبب الأمراض المناعية الذاتية، وهي: عوامل مناعية (خلايا مناعية أو أجسام مضادة)، وعوامل وراثية جينية "HLA"، وعوامل بيئية (مثل الإصابة بالجراثيم).

فهناك أمراض مناعية ذاتية تسببها مهاجمة الأجسام المضادة "antibody" مع استهلاك المتمم "complement" مثل مرض الذئبة الحمراء "SLE" ومرض الحمى الروماتيزمية، وغيرهما.

كما أن هناك أمراضًا مناعية ذاتية تسببها مهاجمة الخلايا المناعية (الخلايا اللمفاوية نوع تي) "CTL" والخلايا البلعمية "phagocytes" والخلايا القاتلة الطبيعية " NK " مثل التهاب المفاصل الروماتيزمي، ومرض السكر (نوع ١). فبعض الخلايا المناعية تسبب الموت الخلوي بواسطة محتوى الحويصلات التي داخل تلك الخلايا، فتطلقها الخلايا إلى الخلية الهدف مسببة موتها، أو بواسطة إشارات ترسل إلى نواة الخلية المستهدفة مسببة موتها ناتجة تلك الإشارات عن ارتباط مستقبلات مع الرابط الذي على سطح الخلايا.

الخلايا المناعية المسببة للموت الخلوي في الأمراض المناعية الذاتية هي:

أولًا الخلايا في المناعة ذات الذاكرة:

أ) الخلايا اللمفاوية نوع تي-ذات السمية "CTL":

الخلايا اللمفاوية نوع تي السمية هي من أنواع الخلايا اللمفاوية التي تحوي ذاكرة لتذكر الجسم بالمستضدات، وهذه الخلايا تسبب الموت الخلوي للخلايا المستهدفة بواسطة عدة طرق منها:

١) إحداث ثقوب أو مسام على سطح الخلايا المستهدفة عن طريق البيرفورين التي تطلقه خلايا تي ذات السمية ومسام البيرفورين بمثابة قناة لبروتينات أخرى مثل القرانزايم التي تطلقه خلايا تي السمية بعد البيرفورين لينشط بروتين الكاسبيزات داخل نواة الخلية المستهدفة وإطلاق سيتوكروم-سي من الميتوكوندريا؛ مما يؤدي إلى الموت الخلوي.

٢) عن طريق التدفق غير المنضبط للجزيئات الصغيرة مثل الكالسيوم من السائل خارج الخلية أو عن طريق تحريض الإجهاد الأسموزي؛ مما يؤدي إلى التحلل الأسموزي الغروي.

٣) عن طريق ارتباط الرابط " CD178=Fas-ligand" الموجود على سطح الخلايا اللمفاوية السمية مع المستقبل "

٤) CD95=Fas" الذي على سطح الخلية المستهدفة؛ مما يؤدي إلى الموت الخلوي للخلية المستهدفة.

٥) إطلاق سايتوكينات من الخلايا اللمفاوية ذات السمية مثل إنترفيرون وعامل التنخر الورمي اللذين يسببان تحطم الخلايا المستهدفة.

ب) الخلايا اللمفاوية نوع تي المساعدة –١ "Th1":

إطلاق سايتوكينات مثل إنترفيرون وعامل التنخر الورمي اللذين يسببان تحطم الخلايا المستهدفة، وأيضًا مساعدة خلايا لمفاوية نوع تي السمية بواسطة إطلاق الانترلوكين ٢.

ج) الخلايا اللمفاوية نوع تي المساعدة– ١٧ "Th17":

إطلاق سايتوكينات مثل إنترلوكين–١٧ "IL17 " لتنشيط خلايا المتعادلة "النيتروفيل" وأيضًا، إنترلوكين–٢١ إنترلوكين–٢٢ اللذين يسببان تحطما للخلايا المستهدفة.

ثانياً: الخلايا في المناعة معدومة الذاكرة:

أ) الخلايا البلعمية الكبيرة "Mac1–macrophages " والمتعادلة "النيتروفيل":

- الخلايا البلعمية:

الخلايا البلعمية الكبيرة هي خلايا وحيدة الخلية هاجرت من الأوعية الدموية إلى الآنسجة. وتسبب الموت الخلوي للخلايا المستهدفة بواسطة:

١- إطلاق سايتوكينات مثل إنترلوكين-١ و٦ وعامل التنخر الورمي- الفا وهي محفزة للالتهاب.

٢- ارتباط جزئ فاز أل " Fas-ligand" الذي على سطح الخلايا البلعمية الكبيرة مع المستقبل " Fas" الذي على سطح الخلية المستهدفة مما يؤدي إلى الموت الخلوي للخلية المستهدفة.

٣- وجود عوامل استنساخ داخل هذه الخلايا وهي " NF-κB, STAT-1, IRF5 " لتحفيز تكوين السايتوكينات وتحفيز عمل الخلايا المساعدة " Th1 و Th17 ".

٤- تفرز إنزيم "MMP1, MMP2, MMP9, MMP13" لتهتك خلايا الغضروف والعظم وتحطيم الكولاجين.

٥- تنتج جذور الأكسجين التفاعلية "ROS" التي تؤدي إلى تحطيم خلايا الغضروف مثل: " HO. NO3-"O2-, H2O2 "

٦- ارتباطها بواسطة المستقبل " FcγR" الموجود على سطحها مع المركب المناعي (الجسم المضاد المرتبط مع المستضد) ليؤدي الى التسمم الخلوي " ADCC".

الخلايا المتعادلة:

١) تنتج جذور الأكسجين التفاعلية

٢) التسمم الخلوي " ADCC".

٣) تفرز إنزيم " elastase" لتفكيك بروتين الإلاستين.

ب) الخلايا القاتلة الطبيعية:

١) التسمم الخلوي " ADCC".

٢) إحداث ثقوب أو مسام على سطح الخلايا المستهدفة عن طريق بيرفورين.

٣) إفراز القرانزايم –بي التي تطلقه الخلايا القاتلة الطبيعية بعد البيرفورين لتنشيط الكاسبيزات داخل نواة الخلية المستهدفة وإطلاق سيتوكروم – سي من الميتوكوندريا؛ مما يؤدي إلى الموت الخلوي.

٤) ارتباط بروتين"Fas–ligand" الذي على سطح الخلايا القاتلة الطبيعية مع مستقبله "Fas" الذي على سطح الخلية المستهدفة؛ مما يؤدي إلى الموت الخلوي للخلية المستهدفة.

٥) ارتباط بروتين "CD253 = TRAIL" الذي على سطح الخلايا القاتلة الطبيعية مع مستقبله " TRAIL–R " الذي على سطح الخلية المستهدفة؛ مما يؤدي إلى الموت الخلوي للخلية المستهدفة.

٦) الموت الخلوي بواسط جرانيولايسين "granulysin " الذي يفرز مع البيرفورين والقرإنزايم فيحطم الغشاء الخلوي للخلية المستهدفة، ويسبب لها الموت الخلوي.

٧) تفرز سايتوكينات مثل: إنترفيرون ألفا وبيتا وعامل التنخر الورمي– الفا

ج) خلية لمفاوية نوع جاما دلتا "γδ-T cell":

١) التسمم الخلوي ADCC.

٢) تفرز سايتوكينات مثل إنترفيرون -جاما وبيتا وإنترلوكين-١٧ وعامل التنخر الورمي-الفا

د) خلية تشجرية "pDC":

هي إحدى الخلايا المحترفة لعرض المستضدات للخلايا اللمفاوية نوع تي بنوعيها "المساعدة والسمية"، وهي تطلق إنترفيرون -جاما الذي يعتبر ذا فعالية سمية للخلايا المستهدفة، مسببًا لها الموت الخلوي.

الخلايا المناعية	بيرفورين وقرانزايم وجرانيول ايسين	ADCC	Fas/Fas-L	TRAIL-R/TRAIL	ROS	MMP	Elastase	TNF-α	IL-1	IL-6	IL-22	IFN-γ	IFN-α
اللمفاوية نوع تي المساعدة -١								√			√	√	
اللمفاوية نوع تي - ١٧											√		
اللمفاوية نوع تي ذات السمية	√		√					√			√	√	
القاتلة الطبيعية	√	√	√	√				√			√	√	√
البلعمية الكبرى		√	√		√	√		√	√	√			√
المتعادلة		√			√		√						
جاما دلتا تي		√						√			√	√	
الخلايا التشجرية													√
الخلايا الليفية													√
منشأة الأنسجة الليفية											√		

جدول٤ : الطرق المتعددة لإحداث الموت الخلوي للخلايا المستهدفة بواسطة الخلايا المناعية

الأمراض المناعية الذاتية ذات الارتباط الوثيق بالموت الخلوي:

١) مرض السكري المناعي DM (نوع ١):

هو مرض يتميز بتحطيم خلايا بيتا البنكرياسية بسبب تعاون عدد من الخلايا المناعية مثل: الخلايا اللمفاوية نوع تي المساعدة والسمية والقاتلة الطبيعية والبلعمية الكبيرة والذين يفرزون عددًا من السايتوكينات مثل إنترلوكين ١و ٦ و ١٧ و٢١ و إنترفيرون –جاما

٢) مرض بهجت Behcet:

هو مرض يؤثر على الجلد والعيون والمخ والرئة والمفاصل، ويتميز هذا المرض بارتفاع إنترفيرون جاما – في الدم الصادر من الخلايا اللمفاوية نوع تي المساعدة والقاتلة الطبيعية وهناك سايتوكينات أخرى مثل عامل التنخر الورمي–ألفا الصادر من الخلايا اللمفاوية نوع تي المساعدة والسمية والقاتلة الطبيعية والبلعمية الكبيرة في مرحلة الالتهاب النشط. أما في مرحلة التشافي فسوف يفرز إنترلوكين–٤ الصادر من الخلايا اللمفاوية المساعدة والبلعمية الكبيرة.

٣) مرض الصدفية Psoriasis:

هو مرض يتميز بالتهاب مزمن في الجلد وزيادة في نمو الخلايا الكرياتينية في الجلد، ويتميز بتراكم عدد من الخلايا مثل الخلايا اللمفاوية نوع تي المساعدة والسمية والقاتلة الطبيعية والبلعمية الكبيرة وإفراز سايتوكينات مثل إنترلوكين– ١٣ و١٧ و٢٢ و٢٣ وإنترفيرون– جاما وعامل التنخر الورمي.

٤) مرض التصلب المتعدد Multiple sclerosis:

هو مرض يتميز بنزع المايلين من الخلايا العصبية؛ مما يؤدي إلى تحطم محور الخلايا العصبية وفقدان وظيفتها بعدم إيصال السيالات العصبية لجميع الخلايا العصبية؛ حيث تقوم الخلية اللمفاوية المساعدة ١٧ بمهاجمة بروتين المايلين الذي على محور الخلايا العصبية، وبالتعاون مع عدد من الخلايا مثل الخلايا اللمفاوية نوع تي المساعدة والسمية والقاتلة الطبيعية وبإفراز سايتوكينات مثل: إنترلوكين–١٣ وإنترفيرون–جاما وعامل التنخر الورمي والعامل المحفز لنمو الخلايا المحببة والبلعمية "GM-CSF "

٥) مرض الفقار المقسط Ankylosing spondylitis:

هو مرض يتميز بالتهاب المفاصل وأعراض خارج المفاصل مثل التهاب العنبية في العين uveitis، والتهاب الأمعاء الدقيقة، ويتميز بإفراز إنترفيرون–جاما

بواسطة الخلايا اللمفاوية نوع تي المساعدة والسمية والقاتلة الطبيعية، وأيضًا إفراز وإنترلوكين- ١٧ الصادر من الخلايا اللمفاوية المساعدة-١٧، وأيضًا إفراز إنترلوكين-٢٢ من الخلايا القاتلة الطبيعية.

٦) مرض التهاب المفاصل الروماتيزمي Reumatoid arthritis:

هو مرض يتميز بالتهاب في سائل السينوفيوم **synovium** مما يؤثر على المفاصل والغضروف والعظم؛ مما يؤدي إلى تشوه المفاصل وإعاقة الحركة، ويتميز بارتفاع مستوى عامل التنخر الورمي-الفا الصادر من عدد من الخلايا مثل: الخلايا اللمفاوية نوع تي المساعدة والسمية والقاتلة الطبيعية والبلعمية الكبيرة، وأيضًا إفراز إنترلوكين-١ الصادر من خلايا مثل الخلايا الليفية والبلعمية الكبيرة، وأيضًا إفراز إنترفيرون-جاما الصادر من خلايا مثل الخلايا اللمفاوية نوع تي المساعدة والسمية والقاتلة الطبيعية.

٧) مرض الذئبة الحمراء Systemic lupus erythematosus:

هو مرض يتميز بالتهاب مزمن يصيب عدد من أعضاء الجسم مثل الأوعية الدموية والجلد والكلى والمفاصل والجهاز العصبي، وبسبب التعرض للأشعة فوق البنفسجية التي تؤدي إلى تهتك في الخلايا؛ مما ينتج عنه إبراز محتويات أنوية الخلايا، وبسبب عدم كفاءة غسيل الخلايا المحطمة؛ فينتج عن ذلك

تكوين أجسام مضادة ويتحد معها جزئ المتممة ، مسببًا الموت الخلوي لعدد من أعضاء الجسم، وأيضًا يتم إفراز إنترفيرون–جاما الصادر من خلية تشجرية (pDC) الذي يدعم خاصية الموت الخلوي النشط.

المراجع:

Reference:

1. **Emerging role of targeting macrophages in rheumatoid arthritis: Focus on polarization, metabolism and apoptosis. By Xuezhi Yang, Yan Chang and Wei Wei. 2020, Cell Proliferation, published by Wiley. Vol. 53: e12854.**
2. **Neutrophils in the pathogenesis of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: same foe different M.O. By Michele Fresneda Alarcon, Zoe McLaren and Helen Louise wright. 2021, Frontiers in Immunology, Vol 12.**
3. **The role of natural killer cells in autoimmune diseases. By Umut can Kucuksezer, Esin Aktas Cetin, Fehim Esen, and Gunner Denis. 2021, Frontiers in Immunology, Vol 12.**

الفصل السادس

دور الموت الخلوي في الأمراض العصبية

المؤلف

د. حنان أيوب

مقدمة:

عادةً ما تكون أحداث موت الخلايا المبرمج، يتم تنظيمها بدقة بواسطة جزيئات حيوية مختلفة في كل من السياقات المكانية والزمانية لتعزيز تطور الخلايا العصبية، وإنشاء البنية العصبية، وتشكيل الجهاز العصبي المركزي. على الرغم من ذلك، يمتد دور موت الخلايا المبرمج إلى ما هو أبعد من الجهاز العصبي المركزي. وتساهم التشوهات في إشارات موت الخلايا المبرمج إلى فقدان دائم للخلايا العصبية ووظيفتها؛ مما يؤدي إلى ظهور المرض وتطوره (الأمراض التنكسية العصبية) . وفي هذا الفصل، نلخص العمليات الجزيئية والميزات المختلفة من الموت الخلوي وغيرها من الأشكال الجديدة، وتأثيراتها على التسبب في الأمراض التنكسية العصبية، مثل مرض الزهايمر "AD"، ومرض باركنسون "PD"، ومرض هنتنغتون "HD"، والتصلب الجانبي "ALS"، وضمور العضلات الشوكي "SMA"، والتصلب المتعدد "MS"، وصدمة في الدماغ "TBI"، والسكتة الدماغية. ويقدم نهجًا واعدًا للتطبيقات السريرية في علاج الأمراض التنكسية العصبية.

إن مسببات الأمراض العصبية التنكسية متعددة العوامل، وترتبط بتشوهات في العديد من العمليات داخل الخلايا، مثل الالتهام الذاتي، والتكوين الحيوي

للميتوكوندريا، وتوازن الشبكة الإندوبلازمية، والتعديلات الجينية. وتشمل الأمراض العصبية الأكثر شهرة مرض الزهايمر، ومرض باركنسون، ومرض هنتنغتون، والتصلب الجانبي الضموري، وضمور العضلات الشوكي، والتصلب المتعدد، وإصابة الدماغ الرضحية، والسكتة الدماغية. ومع استمرار نمو سكان العالم وتقدمهم في السن، أصبحت الأمراض العصبية واحدة من أبرز المخاوف الطبية والاجتماعية في جميع أنحاء العالم. ووفقًا للبيانات السريرية، تضاعف عدد الأشخاص الذين يعانون من مرض باركنسون ثلاث مرات بين عامي ١٩٩٦ و٢٠١٦، ويتأثر أكثر من ٥٠ مليون شخص بمرض الزهايمر في جميع أنحاء العالم.

كما زاد معدل الإصابة بمرض هنتنغتون، والتصلب الجانبي الضموري، والضمور العضلي الشوكي، والتصلب المتعدد، وإصابات الدماغ الرضية، والسكتة الدماغية سنويًا في جميع أنحاء العالم. والجدير بالذكر أن السكتة الدماغية تظل ثاني أكبر سبب للوفاة في جميع أنحاء العالم؛ حيث تقدر التكلفة العالمية للسكتة الدماغية بنحو ٠,٦٦٪ من الناتج المحلي الإجمالي العالمي. وفي هذا الفصل، نقدّم نظرة عامة شاملة على مسارات الإشارات التي تشارك في برامج فرعية مختلفة من موت الخلايا المبرمج. بعد ذلك، نوضح أوجه التشابه والاختلاف بين هذه المسارات، ونناقش كذلك دور مسارات موت

الخلايا المبرمج المختلفة في التسبب في الأمراض العصبية الحركية وتقدمها. وأخيرًا، نناقش الاستراتيجيات العلاجية الحالية والمحتملة التي تركز على المنظمات المركزية لمسارات مختلفة لعلاج الأمراض العصبية الحركية.

الموت الخلوي المبرمج في الأمراض التنكسية العصبية:

الموت الخلوي المبرمج في مرض الزهايمر:

مرض الزهايمر، الذي وصفه لأول مرة ألويس الزهايمر في عام ١٩٠٦، هو السبب الرئيس للخرف، وقد أصبح الآن واحدًا من أكثر الأمراض تكلفةً وفتكًا وإرهاقًا، مع عواقب وخيمة على الأفراد والمجتمع. إن بداية مرض الزهايمر تكون خفية نسبيًا، وتتميز بضعف إدراكي تدريجي كبير، وفقدان للذاكرة مرتبط بالعمر؛ مما يؤثر على وظائف الحياة اليومية. يوجد بروتين "APP" على نطاق واسع في الشبكة الإندوبلازمية "ER" للخلايا العصبية والخلايا الدبقية؛ حيث يتوسط إطلاق النواقل العصبية، والالتصاق بين الخلايا والإشارات العصبية.

يؤدي انقسام "APP" بواسطة عدة انزيمات ومنها: "α-secretase و-γ secretase " إلى إنتاج ببتيدات "APPα" غير سامة وقابلة للذوبان وتحمي الأعصاب، في حين ينتج "APP" الذي يتم انقسامه بواسطة " -β

secretase وγ-secretase " أوليغومرات بيتا أميلويد "Aβ" ذو سمية للأعصاب. ويتسبب تراكم أوليغومرات بيتا أميلويد بين الخلايا العصبية في تكوين لويحات بيتا أميلويد "Aβ؛ مما يؤدي إلى موت الخلايا العصبية، في المخ. وفي الوقت نفسه، يتم التعبير عن البروتين المرتبط بالأنابيب الدقيقة من النوع ٢ تاو "Tau" في الخلايا العصبية والخلايا النجمية، وهو مسؤول عن تثبيت هياكل الأنابيب الدقيقة من خلال الارتباط بها مباشرة. ومع ذلك، فإن فرط فسفرة تاو بسبب التعديلات غير الطبيعية يؤدي إلى تفكك الأنابيب الدقيقة وتجمع بروتينات تاو ذو سمية للأعصاب. يسهل ترسب بيتا أميلويد وتجمع تاو تكوين تشابكات ليفية عصبية في القشرة؛ مما يؤدي إلى تطور مرض الزهايمر. وبشكل عام، يعد تكوين "Aβ"، وتجمع تاو، وتكوين "NFT " في الخلايا العصبية من السمات الأساسية لمرض الزهايمر.

تلعب العوامل المؤثرة وسلاسل الإشارات الخاصة بموت الخلايا المبرمج دورًا أساسيًا في ظهور مرض الزهايمر وتطوره. وعلى وجه التحديد، يمكن أيضًا أن يتم التوسط في تكوين ببتيد بيتا "Aβ" السام للأعصاب بواسطة كاسباس ٣ بدلًا من بيتا سيكريتاز "β-secretase" وغاما سيكريتاز "γ-secretase"، ويمكن تنشيط أعضاء عائلة الكاسبيزات بواسطة بيتا أميلويد "Aβ". أثناء تكوين "NFT"، يتم تقييد التعبير عن العامل المضاد للموت الخلوي، بينما

يتم رفع مستويات البروتين المؤيد للموت الخلوي من خلال التنظيم النسخي المعتمد على " p53".

يمكن التعرف على ترسب بيتا أميلويد "Aβ" خارج الخلية من خلال مستقبلات الموت الخلوي المبرمج؛ مما يؤدي إلى تنشيط مسارات موت الخلية الخلوية الخارجية. يمكن أن يتم إدخال بيتا أميلويد "Aβ" داخل الخلية في الغشاء الخارجي للميتوكوندريا؛ مما يؤدي إلى تكوين انتقال نفاذية الميتوكوندريا والتسرب اللاحق لسيتوكروم–سي؛ مما يتسبب في موت الخلية الخلوي للميتوكوندريا في الخلايا العصبية.

ويمكن أن تتسبب الشبكة الإندوبلازمية أيضًا في بدء موت الخلايا المبرمج الناجم عن كاسبيز–١٢ وكاسبيز–٧ في الخلايا العصبية. بالإضافة إلى ذلك، تشارك مسارات " MAPK وJNK وJAK-STAT وPI3K " في تكوين وتجميع "Aβ"، بالإضافة إلى فرط الفسفرة وتجميع تاو من خلال التفاعلات مع مسارات الإشارات المسببة للموت المبرمج.

في الوقت نفسه، يعمل مركب "necroptotic RIPK1-RIPK3 " (التنخري) على تسهيل تكوين هياكل "Aβ"؛ مما يساعد في نقل "Aβ" إلى سطح الخلية وتجميعها. يمكن أن تحفز "plaques Aβ" الخلايا الصغيرة "

microglia" على إفراز العوامل الالتهابية، بما في ذلك " TNF-α "، وبالتالي تحريض موت الخلايا العصبية بما يسمى "Pyroptosis".

من الجدير بالذكر أن المؤثرين على سلاسل إشارات مضادات الأكسدة التي تسبب موت الخلايا الحديدية تظهر انخفاضًا في التعبير في الخلايا العصبية لدى مرضى الزهايمر؛ مما يشير إلى أن موت الخلايا الحديدية "Ferroptosis" قد يكون آلية مهمة في الزهايمر. يمكن أن يؤدي التحميل الزائد للحديد في الدماغ إلى تفاقم إنتاج وتراكم "Aβ" من خلال تعزيز نشاط بيتا سيكريتاز

علاوة على ذلك، يمكن أن يرتبط "Aβ" بالحديد وبالتالي يبدأ في أكسدة الدهون والموت الحديدي " Ferroptosis " عن طريق تفاعل فينتون. بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن يرتبط الحديد بشكل مباشر بـ تاو؛ مما يتسبب في فرط فسفرته وتراكمه. بالمقارنة، يمكن أيضًا ملاحظة تراكم غير طبيعي أو نقص في أيونات النحاس بسبب اختلال تنظيم عملية التمثيل الغذائي للنحاس في مناطق محددة من الدماغ لدى مرضى الزهايمر.

يمكن أن يؤدي تراكم النحاس أيضًا إلى تحفيز مسار إشارات " NF-κB"؛ مما يزيد من إفراز العوامل الالتهابية في الخلايا الصغيرة "microglia"، ويضعف قدرة الدماغ على إزالة ببتيدات "Aβ" من خلال تقليل التعبير عن

بروتين ١ المرتبط بمستقبلات البروتين الدهني "LRP1". ويمكن أن تعمل أوليغومرات " oligomers Aβ " في الميتوكوندريا على تنشيط " CYPD " عن طريق الارتباط المباشر؛ مما يتسبب في اضطراب الميتوكوندريا وتنشيط نخر" MPT " في الخلايا العصبية للقشرة الصدغية.

وقد لوحظ تراكم الجسيمات الالتهامية الذاتية "Autophagosomes " والليزوزومات، إلى جانب التعبيرعن الجينات المرتبطة بالالتهام الذاتي المرتبطة بمستويات متزايدة من "Aβ"، في الخلايا العصبية الهرمية " CA1 في hippocampus " والخلايا العصبية الأخرى؛ مما يؤدي في النهاية إلى موت الخلايا.

يمكن أن تحفز ببتيدات بيتا إميلويد "Aβ" في "Hippocampus" والخلايا الصغيرة أيضًا إنتاج أكسيد النيتريك "NO"؛ مما يؤدي إلى تلف الحمض النووي وتنشيط "PARP1"، مما قد يؤدي إلى حدوث بارثاناتوس " Parthanatos"، والتهاب الأعصاب والتغييرات في سلامة التشابك في " Hippocampal synaptic integrity ".

أثناء تطور مرض الزهايمر، يمكن تجنيد الكريات الدم البيضاء المتعادلة "النيتروفيل" المنتشرة في الدم إلى جدران الأوعية الدموية في الجهاز العصبي

المركزي عن طريق ارتباط جزئ بيتا ٢ إنترغرين " **β2 integrin** " بجزيء " **ICAM** " الذي يتم إفرازه من الخلايا البطانية الدماغية؛ مما يتسبب في توقف الكريات المتعادلة "النيتروفيل" وتكوين شبكات خارج الخلوية "**NETs**"؛ مما يؤدي إلى تلف حاجز الدم في الدماغ، والذي يرتبط بشكل إيجابي برواسب بيتا إميلويد "**Aβ**".

يوضح الشكل التالي طرق الموت الخلوي المبرمج المختلفة

(أ) تلعب أشكال مختلفة من موت الخلايا المبرمج أدوارًا في التسبب في مرض الزهايمر وتقدمه، بما في ذلك آثارها على فرط فسفرة بروتين تاو، وتكوين بيتا "**Aβ**"، وموت الخلايا العصبية.

(ب) في مرض باركنسون، تحفز أشكال مختلفة من موت الخلايا المبرمج على فقدان الخلايا العصبية الدوبامينية وموتها من خلال تعزيز تراكم ألفا سين؛ مما يؤدي إلى خلل في الميتوكوندريا والتهاب الأعصاب.

(ج) في مرض هنتنغتون، بروتينات " **mHTT** " يحفز موت الخلايا المبرمج خلل في الميتوكوندريا والتهاب الأعصاب من خلال تعزيز ظهور عوامل مميتة مؤيدة للموت الخلوي المبرمج وتنشيط تنخر الخلايا. بالإضافة إلى ذلك، يرتبط تراكم هذه البروتينات بضعف الالتهام الذاتي؛ مما يؤدي إلى تفاقم الضرر العصبي.

الموت الخلوي المبرمج في مرض الباركنسون:

مرض باركنسون، الذي وصفه جيمس باركنسون لأول مرة في عام ١٨١٧، هو مرض تنكسي عصبي معقد ومتقدم ومتعدد الأنظمة له مجموعة من الأسباب والعروض السريرية، التي تنشأ عن التأثيرات المشتركة للعوامل البيئية والوراثية.

تتضمن المتلازمات السريرية لمرض باركنسون سمات حركية مرضية، مثل الرعشة غير المتماثلة التي تتقدم ببطء، وتيبس في العضلات شبيها بالعجلة المسننة، وبطء الحركة، بالإضافة إلى سمات غير حركية، بما في ذلك فقدان حاسة الشم، والإمساك، والاكتئاب، واضطراب سلوك النوم، والخلل اللاإرادي، والألم، والتدهور المعرفي، والأعراض النفسية. من المعروف أن " αSyn "، هو بروتين عصبي وفير غني بالمشابك العصبية ويتوسط انتقال الإشارات العصبية ويتكون من تكرارات ألفا حلزونية برمائية، من الناحية المرضية، يمكن أن يخضع لتغيرات تكوينية قادرة على التجمع بسبب طفرات في الجين الخاص به.

وتعمل بروتينات " αSyn " المتجمعة بعد ذلك كمكون رئيس لأجسام "لوي "، التي تعد من السمات المميزة لمرض باركنسون.

ومن الجدير بالذكر، أن أجسام لوي تحتوي على مئات من البروتينات الأخرى والعضيات المشوهة، بما في ذلك الليسوسومات والميتوكوندريا، المغلفة بأغشية دهنية وفيرة.

بالإضافة إلى ذلك، فإن فقدان نقل الدوبامين العصبي بسبب موت الخلايا العصبية الدوبامينية التي تمتد من الجزء المضغوط من المادة السوداء إلى العضلة المذنبة في المخ هو سبب رئيس آخر لمرض باركنسون.

في مرض باركنسون، يعد موت الخلايا المبرمج الجوهري هو المحرك الرئيس لموت الخلايا العصبية الدوبامينية. تشير العديد من الأدلة إلى أن جينات " **PRKN** و**LRRK2** " المتحولة توجد في الغشاء الخارجي للميتوكوندريا للخلايا العصبية الإيجابية لأجسام لوي، ويمكن أن تسبب في تعطيل نفاذية الغشاء الخارجي للميتوكوندريا وتكوين انتقال نفاذية الميتوكوندريا؛ مما يؤدي إلى تسرب السيتوكروم –سي وتنشيط موت الخلايا المبرمج الجوهري.

بالإضافة إلى ذلك، توضح ملاحظات أنسجة المخ لدى مرضى باركنسون زيادة غير طبيعية في التعبير عن الكاسبيز–٣ وبروتين باكس، جنبًا إلى جنب مع انخفاض مستويات بروتين عائلة بي سي أل–٢، التي ترتبط بزيادة بروتين بي ٥٣. يمكن أن يؤدي تراكم " **αSyn** "في الخلايا العصبية الدوبامينية إلى تعطيل التوازن الداخلي للميتوكوندريا؛ مما يجعل الخلايا العصبية الدوبامينية عرضة للموت الخلوي المبرمج. وقد وجد أنه في المادة السوداء بعد الوفاة

للأفراد المصابين بمرض باركنسون، يرتفع ظهور بروتين "RIPK1، وRIPK3"، وبروتين كينيز مختلط السلالة "MLKL". وترتبط بروتينات "LRRK2" المتحولة بشكل إيجابي بتنشيط "MLKL" والموت الخلوي المبرمج.

والجدير بالذكر، أن الموت الخلوي المبرمج " ferroptosis" متزامن إلى حد كبير مع تقدم مرض باركنسون. يتعايش الحديد الثلاثي و" αSyn " في أجسام لوي لدى مرضى باركنسون، والحديد الثلاثي ضروري لتجمع " αSyn ".

يمكن أن يؤدي تراكم الحديد في الدماغ إلى تنشيط الخلايا الصغيرة لإطلاق السيتوكينات المسببة للالتهابات، والتسبب في الإجهاد التأكسدي؛ مما يؤدي إلى موت الخلايا العصبية الدوبامينية.

يمكن أيضًا ملاحظة تنشيط الالتهام الذاتي واختلال تنظيم الليزوزومات في الخلايا العصبية الدوبامينية لدى مرضى باركنسون. يمكن أن يؤدي تنشيط "PARP1" إلى زيادة السمية العصبية لـ " αSyn "عن طريق تغيير تكوينه؛ مما يؤدي إلى حدوث البارثاناتوس.

الموت الخلوي المبرمج في مرض هنتنغتون:

مرض هنتنغتون، الذي وصفه جورج هنتنغتون لأول مرة في عام ١٨٧٢، هو اضطراب عصبي تنكسي وراثي جسمي سائد يتميز بتدهور حركي وسلوكي وإدراكي تدريجي مع معدل وفيات مرتفع. يوجد بروتين هنتنجتين "HTT"

في الأقطاب "spindle pole " والأنابيب الدقيقة؛ حيث ينظم انقسام الخلايا، وتكوين الأهداب، والبلعمة الخلوية، والنسخ، والنقل الحويصلي، والالتهام الذاتي.

إن علم الأمراض في مرض هنتنغتون أحادي الجين، ويتميز بإنتاج بروتينات هنتنغتون "HTT" متحولة ذات تكرار "Polyglutamine " طويل بشكل غير طبيعي بسبب توسع تكرار ثلاثي نوكليوتيد " CAG" في جين هنتنغتون "HTT" على كروموسوم–٤؛ مما يؤدي في النهاية إلى تجميع بروتينات هنتنغتون متحولة "mHTT" في الخلايا العصبية والخلايا الصغيرة، وخاصة الخلايا العصبية الحركية. ومع تقدم مرض هنتنغتون، يمكن ملاحظة موت الخلايا العصبية بصفة كبيرة في المناطق القشرية وغيرها وحتى الدماغ بأكمله، جنبًا إلى جنب مع ضمور منطقة في الدماغ تسمى "بـ basal ganglia".

يمكن لبروتينات "mHTT" أن تسهل بشكل كبير في ظهور عدة عوامل مؤيدة للموت الخلوي، مثل " BAX"، وحدوث الموت الخلوي المبرمج. بالإضافة إلى ذلك، يمكن لبروتين الكاسبيز–٣ المشقوق أن يشق بروتينات "mHTT" لإنتاج المزيد من الفتات ذو سمية للأعصاب التي تنتقل إلى النواة وتتفاعل لاحقًا مع عوامل النسخ المختلفة، مثل p53؛ مما يتسبب في النهاية في تعطيل الميتوكوندريا.

وفي الوقت نفسه، يمكن لبروتينات "mHTT" أن تسبب خللًا في الميتوكوندريا وإطلاق لاحقًا لسيتوكروم –سي. وعلاوة على ذلك، تؤكد إحدى الدراسات أن بروتينات "mHTT" لديها القدرة على تنشيط بروتين كينيز ١ المتفاعل مع المستقبلات "RIPK1" والموت الخلوي في الخلايا العصبية المحددة؛ مما يؤدي إلى التهاب الأعصاب وتطور مرض هنتنغتون.

ومن المثير للاهتمام أن مستويات كاسبيز– ١و "NLRP3" مرتفعة بشكل مكثف في الخلايا العصبية الشوكية المخططية وفي الخلايا العصبية؛ مما يؤدي إلى تدهور أعراض مرض هنتنغتون.

وتساهم مستويات متزايدة من الحديد السام في الدماغ في عملية هنتنغتون بسبب زيادة مستويات أنواع جذور الأكسجين الحرة واستنزاف "GPX4" في الخلايا العصبية الحركية الشوكية؛ مما يوضح الدور المهم لموت الخلايا الحديدي في تطور هنتنغتون.

الموت الخلوي المبرمج في مرض التصلب الجانبي الضموري - ضمور العضلات الشوكي- التصلب المتعدد:

التصلب الجانبي الضموري، الذي وصفه لأول مرة جان مارتن شاركو في عام ١٨٦٩، هو مرض عصبي عضلي مميت يتميز بضعف العضلات التدريجي وضمورها بسبب فقدان كل من الخلايا العصبية الحركية العلوية "UMNs" والخلايا العصبية الحركية السفلية "LMNs".

يؤدي هذا إلى إصابة المرضى بصعوبة البلع وخلل النطق وضعف الأطراف، ويؤدي في النهاية إلى الوفاة بسبب مضاعفات الجهاز التنفسي. يمكن تصنيف مرض التصلب الجانبي الضموري إلى نوعين: التصلب الجانبي الضموري العائلي الذي يشكل من ١٠ إلى ١٥٪ من الحالات وهو مرض وراثي، والتصلب الجانبي الضموري المتقطع "sporadic" الذي يشكل النسبة المتبقية (حوالي ٨٥٪) من الحالات.

من الناحية المرضية، تختلف البصمات الجينية المرتبطة بمرض التصلب الجانبي الضموري في التردد، ولكن الطفرات الأكثر شيوعًا تحدث في أربع جينات: "C9ORF72"، و "TARDBP"، و "SOD1"، و"FUS". يمكن أن تؤدي هذه الطفرات إلى إضعاف العديد من الوظائف داخل الخلايا وتكوين تجمعات بروتينية؛ مما يؤدي إلى تسريع فقدان الخلايا العصبية الحركية العلوية والخلايا العصبية الحركية السفلية. ويساهم في ظهور وتطور معظم حالات التصلب الجانبي الضموري.

ضمور العضلات الشوكي، الذي تم تحديده لأول مرة بواسطة ويليام ر. كينيدي في عام ١٩٦٦، هو اضطراب عصبي عضلي متنحي وتقدمي وقاتل يتميز بتنكس الخلايا العصبية الحركية ألفا في النخاع الشوكي.

يمكن تصنيف ضمور العضلات الشوكي سريريًا إلى أربع درجات من الشدة " SMA I، SMA II، SMA III، وSMA IV " وفقًا لعمر البداية والوظيفة

الحركية التي تم تحقيقها. تشمل السمات السريرية لضمور العضلات الشوكي ضمور العضلات، والارتعاش، وردود الفعل المتغيرة، وتقلصات المفاصل، وصعوبة البلع، وخلل في التلفظ، ومضاعفات الجهاز التنفسي.

يشارك بروتين الخلايا العصبية الحركية للبقاء في التكوين الحيوي للحمض النووي الريبي النووي الصغير "snRNA" والريبونوكليوبروتينات "snRNPs"، والتي تعمل كمكونات رئيسة لآلية ربط الحمض النووي الريبي الأولي. تظهر أكثر من ٩٥٪ من حالات " SMA " حذفًا متماثلًا أو طفرة نقطية في الإكسون ٧ من جين " SMN1".

مرض التصلب المتعدد هو مرض مناعي وحالة عصبية تنكسية تسبب التهابًا مزمنًا وآفات التهابية حادة في الجهاز العصبي المركزي؛ مما يؤدي في النهاية إلى تلف الأنسجة والإعاقة. غالبًا ما يحدث مرض التصلب المتعدد في الفئات العمرية الشابة، والمظاهر السريرية لمرضى التصلب المتعدد متفاوتة للغاية، بما في ذلك التهاب العصب البصري، والضعف أو التغيرات في الإحساس في الجسم، والدوخة، وضعف الذاكرة أو الإدراك، واختلال التحكم في المثانة، والاكتئاب أو القلق. يمكن تقسيم التصلب المتعدد إلى ثلاثة أنواع وفقًا لبداية الأعراض السريرية المتكررة متبوعة بالشفاء التام أو الجزئي: الانتكاس – التصلب المتعدد المتقطع "RRMS"، والتصلب المتعدد التقدمي الأولي "PPMS"، والتصلب المتعدد التقدمي الثانوي "SPMS" .تتأثر هذه الأنواع بعوامل مثل انخفاض امتصاص

فيتامين د، وانخفاض مستويات التعرض لأشعة الشمس، والإصابة بفيروس إبشتاين بار"EBV"، والاستعداد الوراثي عند المريض.

وعلى وجه التحديد، يمكن أن يرتبط "SOD1" المتحور ببروتين بي سي أل-٢ المضاد للموت الخلوي؛ مما يثبط من نشاطه. يمكن أن تتسبب الطفرات في منطقة محفوظة بدرجة عالية من " TARDBP " في تكوين أشكال متحولة من بروتين ربط الحمض النووي "-TAR DNA-binding protein 43"، والذي يمكن أن يحفز موت الخلايا العصبية. يساهم فقدان" SMN" في تنشيط مسارات إشارات " p53 وJNK"؛ مما يؤدي لاحقًا إلى موت الخلايا المبرمج.

الخلاصة:

باعتباره تحديًا معترفًا به في الأمراض البشرية، فإن علاج الأمراض العصبية التنكسية كانت دائمًا تواجه عقبات كبيرة. بناءً على التقدم البحثي الحالي، ما زلنا غير قادرين على تحقيق علاج كامل لهذه الأمراض، وتبقى قدرتنا على منع ظهورها محدودة. وفي أحسن الأحوال، يمكننا فقط إبطاء تطور المرض أو تخفيف الأعراض. نتوقع أنه في المستقبل القريب، يتم تطوير الأدوية التي تستهدف الموت الخلوي المبرمج؛ مما سيساعد في علاج الأمراض العصبية التنكسية وتطبيقها السريري على تحسين حالة المرضى.

المراجع:

References:

1. Significance of Programmed Cell Death Pathways in
2. Neurodegenerative Diseases, Int. J. Mol. Sci. 2024, 25, 9947.
3. Neuronal Cell Death Mechanisms in Major Neurodegenerative Diseases Int. J. Mol. Sci. 2018, 19 (10), 3082.
4. Potential of Therapeutic Small Molecules in Apoptosis Regulation in the Treatment of Neurodegenerative Diseases: An Updated Review Molecules 2022, 27(21), 7207.

الفصل السابع

دور الموت الخلوي في السرطانات الدموية

المؤلف

ا.د. فاضل حسن الحبابي

١- المقدمة:

موت الخلايا المبرمج هو: الطريقة التي تُزال بها الخلايا غير المرغوب فيها. ويُحافظ على توازن عدد الخلايا من خلال التوازن بين الانقسام الفتيلي "Mitosis" والموت المبرمج. ترتبط العديد من الأورام السرطانية الدموية بتغيرات في عدد الخلايا الخاضعة للموت المبرمج. فعلى سبيل المثال، تُنتج عملية تكوين الدم خلايا دموية من سلالات مختلفة طوال الحياة الطبيعية. يؤدي أي خلل في هذا البرنامج التنموي إلى أمراض خلايا الدم، بما في ذلك سرطان الدم. مثلًا الطفرات الجينية التي تمنع موت الخلايا تُسبب تراكم الخلايا، وقد تؤدي في النهاية إلى الأورام الخبيثة. من ناحية أخرى، يمكن للطفرات المسرطنة التي تؤدي إلى زيادة إنتاج الخلايا أن تُسبب بشكل غير مباشر انخفاضًا في الموت المبرمج لدى بعض الخلايا وزيادة في آخرين (شكل ٤). تعتمد أدوية العلاج الكيميائي على قتل الخلايا المسرطنة بشكل مباشر، أو بشكل غير مباشر عن طريق تحفيز الموت المبرمج كاستجابة للتوتر. تتطور الاستراتيجيات العلاجية؛ لزيادة قابلية الخلايا الخبيثة للموت بأي من الطريقتين، ولتخفيف الآثار الجانبية عن طريق الحد من موت الخلايا المبرمج في الخلايا غير الخبيثة.

٢- عملية تكوين الدم "Hematopoiesis":

عملية تكوين الخلايا الدموية هي العملية التي يتم من خلالها توليد خلايا الدم في الكائن الحي من الخلايا الجذعية متعددة القدرات. وتتميز الخلايا الجذعية المكونة للدم بقدرتها على التجديد الذاتي والتمايز. تنتج الخلايا الجذعية المكونة للدم خليتين سلفيتين: الخلايا النخاعية المشتركة "myeloid"، والخلايا اللمفاوية المشتركة "lymphoid". تنتج الخلية السلفية اللمفاوية المشتركة الخلايا القاتلة الطبيعية، الخلايا التائية والبائية التي تشكل جزءًا مهمًا من الجهاز المناعي، ولها الدور الرئيس في السيطرة على العدوى. بينما تنتج الخلية السلفية النخاعية المشتركة ثلاث سلالات من الخلايا: خلايا الدم الحمراء، والصفائح الدموية، والأرومات النخاعية "myeloblast". تكون خلايا الدم الحمراء مسؤولة عن حمل وتوصيل الأكسجين إلى أعضاء وأنسجة الجسم، بينما تكون الصفيحات الدموية مسؤولة عن تخثر الدم. في حين تتمايز الخلايا النخاعية إلى أربعة أنواع من الخلايا: الخلايا المتعادلة "النيتروفيل"، والخلايا الحامضية، والخلايا القاعدية، والخلايا وحيدة النواة التي لديها القدرة على الدفاع عن الجسم ضد العدوى والسموم. (شكل ٥).

يمكن أن تؤدي اضطرابات عملية تكوين الدم، وهي عملية إنتاج خلايا الدم، إلى اضطرابات دموية مختلفة وتعتبر سرطانات خلايا الدم البيضاء من الاضطرابات الشائعة والخطيرة، وقد تنشأ هذه الاضطرابات بسبب طفرات جينية أو عوامل بيئية أو أمراض تصيب نخاع العظم والخلايا الجذعية المكونة للدم. يمكن النظر إلى السرطان على أنه نتيجة لسلسلة من التغيرات الجينية التي تتحول خلالها الخلية الطبيعية إلى خلية سرطانية. عادة ما يتم تقسيم الأورام السرطانية الدموية بشكل شائع حسب ما إذا كان الورم يقع بشكل أساسي في الدم سرطان الدم (لوكيميا) أو في العقد اللمفاوية (ليمفوما). سرطان الدم هو مجموعة من الأورام الناتجة عن تثبيط التمايز والتكاثر الدائم للخلايا المكونة للدم؛ مما يؤدي إلى خلل في وظائف الجسم البيولوجية ووصوله إلى المرحلة النهائية.

وتشمل أكثر أنواع سرطان الدم (اللوكيميا) شيوعًا:

- سرطان الدم النخاعي الحاد "AML": يؤدي التكاثر النسيلي للخلايا اللمفاوية الأولية إلى تراكم خلايا غير ناضجة (خلايا أرومية) في نخاع العظم.
- سرطان الدم الليمفاوي الحاد "ALL": يؤدي التكاثر النسيلي للخلايا اللمفاوية الأولية إلى سرطان الدم الليمفاوي الحاد.

- **سرطان الدم النخاعي المزمن "CML": يُعزى سبب سرطان الدم النقوي المزمن إلى خلل جيني وينتج (كروموسوم فيلادلفيا)-BCR-ABL**
- **سرطان الدم اللمفاوي المزمن "CLL": يؤدي التكاثر النسيلي للخلايا اللمفاوية البائية الناضجة إلى سرطان الدم اللمفاوي المزمن.**
- **لورم النقوي المتعدد "MM".**

وأما أشهر أنواع سرطان العقد اللمفاوية (ليمفوما):

- **سرطان العقد اللمفاوية "هودجكين": يُسبب لمفوما هودجكين التحول الخبيث للخلايا البائية، والذي يتميز بوجود خلايا ريد–ستيرنبرغ.**
- **سرطان العقد اللمفاوية "اللاهودجكين": مجموعة متنوعة من الأورام اللمفاوية الخبيثة تُصيب الخلايا البائية أو التائية أو القاتلة الطبيعية.**

النظرية السائدة في تكون الدم هي أن خلية واحدة من خلايا الدم تعاني من طفرة وتدخل في عملية غير محدودة من التجديد الذاتي؛ مما يؤدي إلى خلايا دموية خبيثة ضعيفة التمايز. تتصرف خلايا اللوكيميا بشكل مختلف عن الخلايا المكونة للدم الطبيعية؛ إذ يصاحبها انقسام الخلايا بشكل أبطأ ووقت أطول لإنتاج الحمض النووي. ومع ذلك، تتراكم هذه الخلايا باستمرار في نخاع العظام لدى مرضى

اللوكيميا، وتحل محل الخلايا المكونة للدم تدريجيًا. علاوة على ذلك، يتسبب هذا في فشل نخاع العظم المرتبط بفقر الدم الشديد والنزيف والالتهابات.

موت الخلايا المبرمج يشكل عنصرًا أساسيًا في تطور ووظيفة نظام تكوين خلايا الدم. وإن التوازن السليم بين موت الخلايا وبقائها ضروري للحفاظ على حالة التوازن الداخلي. وقد تبين أن اختلال هذا التنظيم في عملية تكوين الدم يلعب دورًا رئيسًا في التسبب في مجموعة متنوعة من الاضطرابات المعروفة، بما في ذلك الأورام الخبيثة في الدم، وتشمل عملية التحول اللوكيميا لخلية الدم السلفية اضطرابًا في مسار عملية التكاثر والتمايز الطبيعية، ومقاومة الإشارات المبرمجة للموت، وزيادة التجديد الذاتي (شكل ٤).

٣- عملية تكوين خلايا الدم الطبيعية وموت الخلايا المبرمج

موت الخلايا هو آلية رئيسة يستخدمها نظام تكوين الدم لتنظيم إنتاج خلايا الدم. تحدث عملية موت الخلية المبرمج نتيجة لشبكات إشارات خلوية منظمة بدقة تتضمن العديد من العوامل، بما في ذلك السايتوكينات، وعوامل النسخ. يتم التحكم في تكون الدم بشكل صارم من خلال انقسام الخلايا وتمايزها وموت الخلايا، والتي تشارك فيها العديد من الكاسبيزات وعوامل موت الخلايا المبرمج (شكل ٦). أثناء تكوين الدم، تنظم شبكة متفاعلة معقدة

من السايتوكينات وجزيئات الالتصاق بإحكام بقاء الخلايا السلفية، سواء بشكل إيجابي أو سلبي. وبعد حرمان الخلايا السلفية من هذه الإشارات للبقاء، يعمل الموت الخلوي المبرمج على حماية التوازن الدموي بشكل نشط ويمنع التحول الخبيث. وعليه، فإن ما يقرب من ٩٠٪ من الخلايا التائية والبائية تخضع للموت الخلوي المبرمج أثناء النضوج في الغدة الزعترية أو نخاع العظم على التوالي. وعلاوة على ذلك، بعد التعرض للمستضد، تخضع الخلايا التائية والبائية للتوسع الاستنساخي؛ مما يؤدي إلى توليد عدد كبير من الخلايا الليمفاوية المؤثرة النشطة (Sarvothaman S et al, 2015). وقد سبق الاشارة لمسارات موت الخلية في الفصل الاول من هذا الكتاب.

٤- العلاقة بين موت الخلايا المبرمج والأورام الدموية السرطانية

يمكن النظر إلى السرطان على أنه نتيجة لسلسلة من التغيرات الجينية التي تتحول خلالها الخلية الطبيعية إلى خلية خبيثة، في حين أن التهرب من موت الخلية هو أحد التغيرات الأساسية في الخلية التي تسبب هذا التحول الخبيث؛ حيث يلعب موت الخلايا المبرمج دورًا أساسيًا في القضاء على الخلايا الخبيثة المحتملة، وتضخم الخلايا، وتطور الورم؛ لذا، فإن انخفاض موت الخلايا المبرمج أو مقاومته يكون طريقًا رئيسًا في التسرطن. هناك العديد من الطرق التي يمكن

أن تُقلل بها الخلية الخبيثة من موت الخلايا المبرمج أو مقاومتها. بشكل عام، (شكل ٧) يمكن تقسيم آليات التهرب من موت الخلايا المبرمج إلى:

١. اختلال توازن البروتينات المُحفِّزة أو المُضادة لموت الخلايا المبرمج
٢. انخفاض وظيفة الكاسبيزات.
٣. ضعف إشارات مستقبلات الموت.

٥- البروتينات الأساسية المضادة للموت الخلوي:

٥:١ عائلة بروتينات سرطان الدم اللمفاوي الخلوي البائي

تم تحديد جين بي سي أل–٢ لأول مرة كواحد من الجينات المشاركة في t (14 :18)الموجودة في سرطان الغدد اللمفاومة الجريبية، واكتُشف هذا البروتين في البداية باعتباره "العامل المسبب" لسرطان الغدد اللمفاوية الجريبي؛ نظرًا لمشاركته في انتقال الكروموسومات (q32;q21) (14;18) t، وهي السمة الجينية المميزة لسرطان الغدد اللمفاوية الجريبي، وهو أحد البروتينات الأساسية المضادة للموت الخلوي. ومنذ اكتشاف هذا البروتين الذي يمنع او يثبط موت الخلايا الذي يتم عبر المسار الداخلي أحد أكثر مجالات أبحاث السرطان دراسةً. في الواقع، يُعد موت الخلايا المبرمج أحد العقبات الرئيسة التي يجب على الخلية الورمية الناشئة تجاوزها للتحول إلى خلية سرطانية. وفي وقت

لاحق، وُجد أن هذا البروتين يساهم أيضًا في حدوث مرضية سرطان الدم اللمفاوي المزمن "CLL"، وسرطان الغدد اللمفاوية للخلية الردائية "MCL"، وداء والدنسترومم الماكروغلوبولين في الدم "WM". وتقع هذا البروتين وأخواته على الغشاء الخارجي للميتوكوندريا. وهي مُخفِّفات ضوئية مسؤولة عن نفاذية الغشاء؛ إما على شكل قناة أيونية، وإما من خلال تكوين المسام. بناءً على وظيفتها ومجالات التماثل "BH"، تُقسّم بروتينات عائلة بي سي أل–٢ وأخواتها إلى مجموعتين:

- المجموعة الأولى: بروتينات مضادة للموت الخلوي المبرمج وهي تحمي الخلية من المحفزات المسببة للموت الخلوي المبرمج. من الأمثلة على ذلك: "Bcl-2، وBcl-xL، وMcl-1، وBcl-w "
- المجموعة الثانية: تتكون من بروتينات BH-3 فقط، وقد سُميت بهذا الاسم؛ لأنها مقتصرة على مجال BH3 مقارنةً بالبروتينات الأخرى. من الأمثلة في هذه المجموعة: " Bid، وBim، وPuma، وNoxa، وBad، Bik Bax وBak ".

٥:٢ عائلة بروتين ابيضاض الدم النقوي "MCL-1"

أكتُشف بروتين رئيس آخر مُعزِّز للبقاء، ابيضاض الدم النقوي–١ هو عضو مضاد لموت الخلايا المبرمج من عائلة بي سي أل–٢. ويثبط هذا البروتين نفاذية الغشاء الخارجي للميتوكوندريا "MOMP" وإطلاق السيتوكروم–سي من الميتوكوندريا. يُعد هذا البروتين ضروريًا لبقاء العديد من الخلايا مثل الجهاز العصبي، والخلايا اللمفاوية التائية/البائية، وخلايا عضلة القلب. كما يتميز هذا البروتين بإمكانية عالية لتسرطن الخلايا، ويزداد نشاطه في مجموعة من السرطانات، بما في ذلك الأورام الصلبة والأورام الدموية؛ حيث حُدِّد هذا البروتين كعامل بقاء أساسي في حالات سرطان الدم النقوي المتعدد، وسرطان الدم النقوي المزمن، وسرطان الدم النقوي الحاد، وسرطان الدم اللمفاوي الحاد؛ حيث يحمي هذا البروتين الخلايا السرطانية من موت الخلايا المبرمج، ويقلل من حساسيتها للأدوية المضادة للسرطان الشائعة الاستخدام، والتي ظهرت كآلية مقاومة ضد العديد من علاجات السرطان، بما في ذلك العلاج الإشعاعي والعلاج الكيميائي، التي ذكرت في فقرة العلاج. لذلك، تشير الدراسات الحديثة إلى أن هذا البروتين يُعد هدفًا واعدًا لعلاج السرطان. يُخلّ الإفراط في ظهوره في الخلايا السرطانية بالتوازن بين البروتينات المضادة للموت الخلوي والبروتينات المؤيدة له؛ مما يمنع الخلايا السرطانية من الخضوع للموت الخلوي،

مما يؤدي إلى تكاثر ورمي. ومع ذلك، لا تزال معظم مثبطات هذا البروتين في مراحل التطوير قبل السريرية أو السريرية المبكرة. (Wang H et al).

٥:٣ مثبطات بروتينات موت الخلايا المبرمج "IAPs":

تتميز مثبطات بروتينات موت الخلايا المبرمج بقدرتها على تثبيط الكاسبيزات بشكل خاص من خلال التفاعلات الجزيئية المباشرة. مثبطات بروتينات موت الخلايا المبرمج هي عائلة من بروتينات مضادة لموت الخلايا المبرمج، وتلعب دورًا محوريًا في موت الخلايا المبرمج بشكل عام، ولكنها أيضًا كبروتينات أورام في تطور السرطان، والأهم من ذلك، في مقاومة الأدوية. تُمكّن مثبطات بروتينات موت الخلايا المبرمج الخلايا السرطانية من تجنب موت الخلايا المبرمج، والتكيف مع الضغوط العلاجية عن طريق تثبيط نشاط الكاسبيز المحفز لموت الخلايا المبرمج، بالإضافة إلى تعديل مسارات البقاء الأساسية.

حتى الآن، تم التعرف على سبعة أعضاء من هذه العائلة في الخلايا الثديية: " XIAP، وc-IAP1 وc-IAP2، وNAIP، وSurvivin، وBruce"، والعضو الأحدث، "ML-IAP": المعروف أيضًا باسم " KIAP- Livin".

تكتسب هذه البروتينات أهمية خاصة؛ حيث غالبًا ما يتم ظهورها بشكل مفرط في الأورام السرطانية؛ مما يرتبط بسوء التشخيص وزيادة عدوانية الورم

وزيادة المقاومة للعلاجات المختلفة. وتساهم في مقاومة الأدوية. وهذا ما جعلها هدفًا مثاليًا، وتزايد الاهتمام باستهداف هذه البروتينات كاستراتيجيات علاجية للتغلب على مقاومة الأدوية، من خلال تثبيط البروتينات التي تثبط موت الخلايا المبرمج، إلى استعادة عمليات موت الخلايا الطبيعية وزيادة حساسية الأورام للعلاجات الحالية. وتم تطوير العديد من الأدوية التي تستهدف هذه البروتينات كنهج فعال لمعالجة مقاومة الأدوية. وصُمِّمَت " GDC-0152 وbirinapant وAT-406 وHGS-1029 " لمُعارضه لها. (Ye Q et al, ٢٠٢٥).

٦- العلاج:

معظم علاجات سرطانات الدم تتبع علاجات طرق العلاج الشائعة المعروفة، والتي تشمل العلاج الكيميائي، العلاج الإشعاعي، زراعة الخلايا الجذعية لاستبدال الخلايا التالفة أو المعطوبة خلال العلاج الإشعاعي والكيميائي، أو العلاج المناعي الذي يقوم بتعزيز مناعة الجسم مثل الإنترفيرون وغيرها. ولكن في العقدين الأخيرين فتحت العديد من الاكتشافات الحديثة والمهمة آفاقًا جديدة لفئات جديدة محتملة من أدوية السرطان. طُوِّرت العديد من الجزيئات الصغيرة التي تستهدف مسارات موت الخلايا المبرمج لعلاج

السرطان، والتي تقوم على آليات أو استراتيجيات العلاج التي يمكنها استعادة مسارات إشارات موت الخلايا المبرمج إلى حالتها الطبيعية بالقدرة على القضاء على الخلايا السرطانية. لقد أثبتت الدراسات القوية التي أجريت على مدى العشرين عامًا الماضية أن موت الخلايا المبرمج يعمل كحاجز طبيعي أمام تطور السرطان، والذي يتم تحفيزه بشكل مستقل أثناء عملية التحول الخبيث أو نتيجة لعلاج السرطان. وبناءً على ذلك، فإن المقاومة المكتسبة تجاه موت الخلايا المبرمج هي السمة المميزة لمعظم أنواع السرطان البشري، وسبب رئيس لعدم فعالية معظم أنظمة العلاج المضادة للسرطان.

تقوم استراتيجية هذه العلاجات على إعادة تنشيط آلية موت الخلايا المبرمج في الميتوكوندريا باعتبارها استراتيجية واعدة لمكافحة السرطان البشري؛ حيث تمثل الميتوكوندريا عقدة تنظيمية مركزية في آلية موت الخلايا المبرمج. تقتل معظم علاجات السرطان الكيميائية والعلاجات المستهدفة الخلايا السرطانية من خلال توليد إشارات الموت المؤيدة التي تبدأ المسار الجوهري للموت الخلوي المبرمج نقطة اللاعودة في سلسلة الموت الخلوي المبرمج هي نفاذية الغشاء الخارجي للميتوكوندريا. بمجرد حدوثها، تؤدي نفاذية الغشاء الخارجي للميتوكوندريا إلى تكوين جسيم مبرمج للخلايا؛ مما يسهل تنشيط الكاسباس، وبالتالي يؤدي إلى السمات المميزة الأخرى للموت الخلوي المبرمج للخلايا.

تشمل بعض استراتيجيات العلاج المحتملة المستخدمة في استهداف عائلة بروتينات Bcl-2 استخدام عوامل علاجية لتثبيط عائلة بروتين بي سي أل-٢ او أخواتها الداعمة للبقاء تمنعها من الموت؛ حيث يتم التحكم في القرار الخلوي لبدء نفاذية الغشاء الخارجي للميتوكوندريا من خلال توازن دقيق بين بروتينات Bcl-2 الداعمة والمضادة للموت الخلوي المبرمج. وما يجعل عائلة بي سي أل-٢ وأخواتها هدفًا علاجيًا جذابًا في الأورام السرطانية في الدم. تم ملاحظة زيادة في ظهور بروتين بي سي أل-٢ او أخواتها المضادة للموت الخلوي في العديد من أنواع السرطان. وتشمل أدوية الاستهداف عدة أنماط منها:

١. أوليجونوكليوتيدات مضادة للاتجاه "antisense oligonucleotide": علاج محتمل لعدة أنواع من السرطان، بما في ذلك سرطان الدم اللمفاوي المزمن، وسرطان الغدد اللمفاوية البائية.

٢. ومثبطات الجزيئات الصغيرة "small molecule inhibitors": مثلًا " ABT-737" دواء جزيئي وأيضًا " ABT-263=Navitoclax" وجميعها تثبط بروتينات " Bcl-2 وBcl-xL ".

٣. وقد طُوِّرت العديد من الجزيئات الصغيرة التي تستهدف مسارات موت الخلايا المبرمج لعلاج السرطان: مثلًا " ABT-263 وGX15-070 والتي تعمل على أعضاء عائلة " Bcl-2". وكذلك صُمِّم -GDC

"لمُعارضة HGS-1029 وAT-406 وbirinapant و0152" cIAPs، وهي من بين الأهداف الواعدة لتطوير عوامل مضادة للسرطان. (Valentin R et al, 2018).

الخلاصة:

تؤدي نفاذية الغشاء الخارجي للميتوكوندريا إلى تكوين جسيم مبرمج للخلايا؛ مما يسهل تنشيط الكاسباسرات، وبالتالي يؤدي إلى السمات المميزة الأخرى للموت الخلوي المبرمج للخلايا. يتم التحكم في القرار الخلوي لبدء عملية فتح الغشاء الخارجي للميتوكوندريا من خلال توازن دقيق بين الجزيئات المؤيدة والمضادة للموت الخلوي المبرمج بواسطة بروتينات بي سي أل–٢ وأخواتها. عند حدوث خلل في توازن هذه البروتينات سواء كانت المضادة أو المُحفِّزة لموت الخلايا المبرمج، تكون النتيجة اختلالًا في تنظيم موت الخلايا المبرمج في الخلايا المصابة. قد يكون هذا بسبب فرط التعبير عن بروتين واحد أو أكثر من البروتينات المضادة لموت الخلايا المبرمج، أو نقص التعبير عن بروتين واحد أو أكثر من البروتينات المُحفِّزة لموت الخلايا المبرمج، أو مزيج من كليهما. الأبحاث الحديثة زادت فهمنا بشكل أكبر الأدوار والآليات والمنظمات المحددة لعملية موت الخلايا المبرمج، وتفاعلها مع نقائل السرطان، وبفضلها أصبح من الممكن تطوير استراتيجيات علاجية أفضل لعلاج سرطانات الدم.

المراجع:

References:

1- Sharma V, Kumar A. MCL-1 as a potent target for cancer: Recent advancements, structural insights and SAR studies. Bioorg Chem. 2025 Mar;156: 108211.

2- Su Z, Yang Z, Xu Y, Chen Y, Yu Q. Apoptosis, autophagy, necroptosis, and cancer metastasis. Mol Cancer. 2015 Feb 21;14: 48.

3- Valentin R, Grabow S, Davids MS. The rise of apoptosis: targeting apoptosis in hematologic malignancies. Blood. 2018 Sep 20;132(12): 1248-1264.

4- Wang H, Guo M, Wei H, Chen Y. Targeting MCL-1 in cancer: status and perspectives. J Hematol Oncol. 2021 Apr 21;14(1): 67.

5- Wong RS. Apoptosis in cancer: from pathogenesis to treatment. J Exp Clin Cancer Res. 2011 Sep 26;30(1): 87.

6- Sarvothaman S, Undi RB, Pasupuleti SR, Gutti U, Gutti RK. Apoptosis: role in myeloid cell development. Blood Res. 2015 Jun;50(2): 73-9.

الفصل الثامن

الموت الخلوي وأمراض القلب

المؤلف

د. نمر السبيلة

مقدمة:

يلعب موت الخلايا المبرمج دورًا محوريًا في تطور العديد من أمراض القلب؛ حيث تساهم في فقدان خلايا عضلة القلب (الخلايا القلبية)، وتؤثر على وظيفة القلب. في أمراض القلب والأوعية الدموية، يعد موت الخلايا المبرمج عاملًا رئيسًا في احتشاء عضلة القلب ونقص التروية. يؤدي موت الخلايا المبرمج المفرط في عضلة القلب إلى انخفاض وظيفة القلب، في حين أن موت الخلايا البطانية للأوعية الدموية المبرمج يعرض سلامة الأوعية الدموية للخطر. يحدث احتشاء عضلة القلب أو النوبة القلبية، عندما ينخفض تدفق الدم إلى القلب بشكل كبير أو يتوقف؛ مما يتسبب في نقص التروية والتلف اللاحق للأنسجة. يؤدي نقص التروية إلى حرمان الخلايا العضلية من الأكسجين والمغذيات؛ مما يؤدي إلى حدوث خلل في وظيفة الميتوكوندريا وزيادة إنتاج الجذورالأكسجين التفاعلية. تعمل هذه العملية على تنشيط مسار موت الخلايا المبرمج الداخلي الذي يؤدي إلى إطلاق سيتوكروم–سي وتنشيط الكاسبيز–٩. ففي المناطق المصابة بنقص التروية، تعمل المستويات العالية من البروتينات المحفزة للموت الخلوي المبرمج مثل باكس والمستويات المنخفضة من البروتينات المضادة مثل Bcl-2 على تنشيط عملية موت الخلايا المبرمج. يؤدي الفقدان المفرط لخلايا عضلة القلب إلى تقليل أنسجة عضلة القلب السليمة؛ مما يضعف القدرة على انقباضها. بالإضافة إلى

ذلك، يحفز موت الخلايا المبرمج عمليات الالتهاب؛ حيث تنبعث من الخلايا الميتة أنماط جزيئية مرتبطة بالتلف "DAMPs" تجذب الخلايا الالتهابية المناعية؛ مما يؤدي إلى تفاقم الإصابة.

قصور القلب هو حالة مزمنة تتميز بعدم قدرة القلب على ضخ الدم بشكل فعال. يؤدي الضغط الزائد المزمن أو زيادة حجم الدم إلى إجهاد كبير في الخلايا العضلية القلبية؛ مما يؤدي إلى حدوث خلل في وظيفة الميتوكوندريا ينتج عنه إنتاج كميات كبيرة من الجذور الأكسجين التفاعلية، والتي بدورها تنشط مسار موت الخلايا المبرمج الداخلي. أيضًا، تعمل العوامل العصبية الهرمونية مثل الأنجيوتنسين الثاني والنورادرينالين، المرتفعة في حالات قصور القلب، على تحفيز موت الخلايا المبرمج بشكل مباشر من خلال الإجهاد التأكسدي وتنشيط مستقبلات الموت مثل جزئ فاز. يؤدي خلل الميتوكوندريا إلى زيادة نفاذية غشاء الميتوكوندريا في ظل ظروف الإجهاد؛ مما ينتج عنه إطلاق عوامل موت الخلايا المبرمج مثل عامل تحريض موت الخلايا المبرمج "AIF ". فقدان الخلايا العضلية القلبية بسبب موت الخلايا المبرمج، يساهم في إعادة تشكيل البطين التدريجي، بما في ذلك ترقق جدار البطين وتوسع الحجرات وتفاقم قصور القلب. تحدث إصابة نقص وإعادة التروية عندما يتم استعادة إمداد الدم إلى الأنسجة التي كانت تعاني من نقص التروية سابقًا؛ مما يؤدي إلى تلف الأنسجة بشكل متناقض.

تلعب عملية موت الخلايا المبرمج دوراً محورياً في مرض نقص وإعادة التروية عبر ثلاث مراحل:

١ . مرحلة إعادة التروية: يؤدي استعادة إمداد الأكسجين إلى إنتاج جذور الأكسجين التفاعلية الذي يتغلب بدوره على دفاعات الخلية المضادة للأكسدة. تتسبب الجذور الأكسجين التفاعلية في إتلاف أغشية الميتوكوندريا؛ مما يؤدي إلى تحفيز مسار موت الخلايا المبرمج الداخلي. تعمل إعادة التروية أيضًا على تنشيط المسارات الالتهابية، مثل " NF-κB " الذي ينظم السايتوكينات المحفزة لموت الخلايا المبرمج مثل عامل التنخر الورمي–ألفا. تعمل هذه السايتوكينات على تنشيط مسارات موت الخلية الخارجية من خلال إشراك مستقبلات الموت مثل " Fas وTRAIL".

٢ . التحميل الزائد للكالسيوم: أثناء إعادة التروية، يؤدي تدفق الكالسيوم المفرط إلى الخلايا العضلية القلبية إلى التحميل الزائد للكالسيوم في الميتوكوندريا؛ مما يعزز إطلاق سيتوكروم–سي وتنشيط الكاسبيزات.

٣ . موت الخلايا البطانية: تخضع الخلايا البطانية للأوعية الدموية لموت الخلايا المبرمج استجابة للإجهاد التأكسدي والالتهاب؛ مما يعرض سلامة الأوعية الدموية للخطر. يؤدي موت الخلايا المبرمج إلى تقليل تركيز أكسيد النيتريك؛

مما يضعف توسع الأوعية الدموية ويعزز تجلط الدم، والذي بدوره يؤدي إلى تفاقم تلف القلب.

وفيما يلي نظرة عامة على بعض أمراض القلب التي يلعب موت الخلايا دور مهم في تطورها:

- احتشاء عضلة القلب "Myocardial Infarction": خلال النوبة القلبية، يؤدي انسداد تدفق الدم إلى موت خلايا القلب. بالإضافة إلى التنخر، تُساهم موت الخلايا في فقدان الخلايا القلبية؛ مما يفاقم التلف القلبي.
- إصابة ما بعد الإقفار "Reperfusion Injury": بعد استعادة تدفق الدم إلى القلب بعد فترة من الإقفار، يمكن أن تتسبب عملية إعادة التروية في موت خلايا إضافية عبر موت الخلايا المبرمج؛ مما يزيد من الضرر القلبي.
- فشل القلب "Heart Failure": في حالات فشل القلب المزمن، يُلاحظ فقدان تدريجي لخلايا القلب بسبب موت الخلايا المبرمج؛ مما يؤدي إلى ضعف وظيفة القلب وتدهورها.

- أمراض القلب الإقفارية "Ischemic Heart Disease": نقص التروية الدموية المزمن يمكن أن يحفز موت الخلايا في خلايا القلب؛ مما يساهم في تطور المرض وتدهور وظيفة القلب.
- اعتلال عضلة القلب "Cardiomyopathies": تؤدي بعض أشكال اعتلال عضلة القلب إلى موت خلايا القلب؛ مما يضعف عضلة القلب ويؤثر في قدرتها على الضخ.
- عدم انتظام ضربات القلب "Arrhythmias": يمكن أن يؤدي فقدان خلايا القلب بسبب موت الخلايا المبرمج إلى اضطرابات في نظم القلب؛ مما يزيد من خطر حدوث عدم انتظام ضربات القلب.

فهم دور موت الخلايا المبرمج في هذه الحالات يُعَدُّ أمرًا بالغ الأهمية لتطوير استراتيجيات علاجية تهدف إلى تقليل فقدان خلايا القلب والحفاظ على وظيفته.

١. **نظرة تاريخية واكتشاف موت الخلايا المبرمج في القلب**:

١. الملاحظات المبكرة لموت الخلايا المبرمج في أنسجة القلب:

وُصف مفهوم موت الخلايا المبرمج، لأول مرة في أوائل سبعينيات القرن الماضي. ومع ذلك، فقد اتضح دوره المحدد في أنسجة القلب من خلال دراسات حول نمو القلب. خلال مرحلة التخلق الجنيني، يُعد موت الخلايا

المبرمج أمرًا بالغ الأهمية لتكوين القلب السليم، بما في ذلك تكوين الحواجز والصمامات. على سبيل المثال، يحدث موت الخلايا المبرمج في مناطق مثل الوسائد الأذينية البطينية ومسار التدفق؛ مما يسهّل إعادة التشكيل اللازمة لقلب سليم. وقد أبرزت هذه الملاحظات المبكرة موت الخلايا المبرمج كعملية أساسية في تشكيل بنية القلب أثناء النمو.

٢. تطور أبحاث موت الخلايا المبرمج في علوم القلب والأوعية الدموية:

ظهر التعرف على موت الخلايا المبرمج في أمراض القلب لدى البالغين في تسعينيات القرن الماضي؛ إذ حدد الباحثون خلايا عضلة القلب المبرمجة للموت في حالات مثل احتشاء عضلة القلب وقصور القلب. والجدير بالذكر، أن الدراسات أظهرت أن موت الخلايا المبرمج يساهم في فقدان خلايا عضلة القلب في المنطقة المحيطة بالاحتشاء بعد الإصابة الإقفارية. وقد أبرز هذا التحول في الفهم موت الخلايا المبرمج ليس فقط كعملية تطورية، بل أيضًا كعامل مهم في أمراض القلب لدى البالغين؛ حيث يؤثر على إعادة تشكيل القلب ووظيفته.

٢. معالم بارزة في أبحاث القلب المتعلقة بموت الخلايا المبرمج:

ساهمت العديد من الاكتشافات المحورية في تشكيل فهمنا الحالي لموت الخلايا المبرمج للقلب. في عام ١٩٩٧، قدمت الدراسات أدلة على زيادة موت الخلايا

المبرمج في حالات اعتلال القلب، وربطوها بتطور قصور القلب. علاوة على ذلك، فإن تحديد الطفرات الجينية التي تؤثر على مسارات موت الخلايا المبرمج، مثل تلك الموجودة في خلل التنسج البطيني الأيمن المسبب لاضطراب النظم "ARVD"، وبالتالي سلطت الضوء على الأساس الجيني لأمراض القلب المرتبطة بموت الخلايا المبرمج. لقد دفعت هذه المعالم البحث في الاستراتيجيات العلاجية التي تهدف إلى تعديل موت الخلايا المبرمج لعلاج أمراض القلب.

٢- الآليات الجزيئية:

موت الخلايا المبرمج هو عملية منظمة تُخلص الكائنات الحية من الخلايا غير الضرورية أو التالفة دون التسبب في التهاب. وقد سبق شرح المسارات في الفصل الاول من هذا الكتاب.

٣. الكشف عن موت الخلايا المبرمج وقياسه في أنسجة القلب:

يُعد الكشف الدقيق وقياس درجة موت الخلايا في أنسجة القلب أمرًا أساسيًا لفهم دورها في العديد من أمراض القلب. على مدار العقود الماضية، تم تطوير مجموعة متنوعة من التقنيات لتحديد الخلايا المبرمجة للموت؛ حيث توفر كل طريقة رؤى مميزة حول توقيت موت الخلايا، ومدى انتشارها، وآليات حدوثها. تشمل هذه الطرق الفحوصات النسيجية التقليدية، والتحاليل المجهرية الفائقة،

والاختبارات البيوكيميائية، بالإضافة إلى تقنيات التصوير المتقدمة التي تُستخدم سواء في المختبر أو في الكائنات الحية.

١ . التقنيات النسيجي (اختبارTUNEL ، المجهر الإلكتروني) :

تُعد تقنية"TUNEL " من أكثر الطرق النسيجية شيوعًا للكشف عن تجزئة الحمض النووي، وهي إحدى السمات المميزة لعملية موت الخلايا في الأنسجة القلبية، تم استخدام صبغة "TUNEL " لتحديد الخلايا المبرمجة للموت في العديد من الحالات المرضية مثل احتشاء عضلة القلب واعتلال عضلة القلب البطيني الأيمن المسبب لاضطراب النظم "ARVC". على سبيل المثال، أظهرت إحدى الدراسات وجود خلايا عضلية مبرمجة للموت لدى مرضى اعتلال عضلة القلب البطيني الأيمن باستخدام "TUNEL " والمجهر الإلكتروني، وأظهرت ارتباطًا واضحًا بين موت الخلايا وتطور المرض. يُكمّل المجهر الإلكتروني هذا الاختبار بتوفير صور مجهرية دقيقة لخصائص الخلية الميتة مثل تكاثف الكروماتين، وتكوّن الفقاعات الغشائية؛ ما يسمح بفهم أعمق لبنية الخلية.

٢ . الاختبارات البيوكيميائية (نشاط الكاسبيز، تجزئة الحمض النووي):

تعتمد الطرق البيوكيميائية على قياس نشاط جزيئات معينة مرتبطة بعملية موت الخلايا، مثل الكاسبيزات. يُعد قياس نشاط الكاسبيز-٣ من أهم الطرق المستخدمة؛ نظرًا

لدوره كمُنفذ رئيس في سلسلة الإشارات المسببة للموت الخلوي. أظهرت الدراسات المختبرية التي أُجريت على خلايا عضلة القلب المعزولة أن التعرض لعوامل مثل الستاوروسبورين يؤدي إلى زيادة نشاط الكاسبيز-٣؛ مما يؤكد دوره في عملية الاستماتة. كما يمكن استخدام الرحلان الكهربائي للهلام للكشف عن تجزئة الحمض النووي، والتي تظهر على شكل نمط "سلم"DNA"، وهو دليل تقليدي على حدوث الاستماتة. تتيح هذه الأساليب البيوكيميائية الحصول على بيانات كمية دقيقة عن مدى حدوث الموت الخلوي في أنسجة القلب.

٣. تقنيات التصوير:

أحدثت تقنيات التصوير تقدمًا كبيرًا في القدرة على مراقبة الاستماتة في الأنسجة الحية بطريقة غير جراحية. تعتمد إحدى هذه الطرق على استخدام " Annexin V" المرتبط بمادة مشعة، والذي يرتبط ب " PS " الموجود على السطح الخارجي لغشاء الخلية خلال مراحل مبكرة من موت الخلايا. استخدمت دراسات عدة النسخة الموسومة "بـtechnetium-99m " من" Annexin V" لتصوير الخلايا المبرمجة للموت في نماذج حيوانية لاحتشاء عضلة القلب، ما بيّن فعالية هذه الطريقة في رصد موت الخلايا في الأنسجة القلبية. علاوة على ذلك، تم تطوير عوامل تصوير جديدة مثل " ML-10"

لاستخدامها في التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني "PET"؛ ما يتيح مراقبة ديناميكيات الموت الخلوي في القلب بمرور الوقت.

٤. سلسلة الحمض النووي الريبي أحادي الخلية (Single-cell RNA sequencing) في دراسة الخلايا:

برزت سلسلة الحمض النووي الريبوزي أحادي الخلية "scRNA-seq" كأداة فعّالة لتحليل تباين مجموعات خلايا عضلة القلب وحالاتها المبرمجة للموت. من خلال تحليل أنماط التعبير الجيني على مستوى الخلية المفردة، يمكن للباحثين تحديد مجموعات فرعية محددة من خلايا عضلة القلب التي تخضع للموت الخلوي المبرمج، وتوضيح المسارات الجزيئية المعنية. في دراسات احتشاء عضلة القلب، كشفت سلسلة " scRNA-seq "عن بصمات جينية مميزة مرتبطة بخلايا عضلة القلب المبرمجة للموت؛ مما يوفر أهدافًا محتملة للتدخل العلاجي.

٥. الطرق المختبرية مقابل الطرق الحية(In vitro *vs* In vivo) :

توفر الطرق المختبرية "in vitro" بيئة خاضعة للسيطرة يمكن من خلالها دراسة آليات موت الخلايا بدقة؛ مما يسمح بتحليل تفصيلي للجزيئات المشاركة، مثل الكاسبيزات وتجزئة الحمض النووي. يمكن تطبيق هذه الطرق على خلايا عضلة القلب المعزولة والمعالجة بمحفزات الاستماتة. في المقابل،

تتيح الطرق الحية "in vivo" فهمًا أشمل لكيفية حدوث الاستماتة ضمن السياق الحيوي الكامل داخل الكائن الحي، باستخدام تقنيات تصوير غير جراحية مثل " Annexin V" المشع أو " ML–10"؛ مما يظهر توقيت وشدة الاستماتة في القلب خلال الظروف المرضية. ويدعم استخدام الطريقتين معًا استكشاف أوسع وأدق لعملية الاستماتة في أمراض القلب.

٤- دور موت الخلايا المبرمج في أمراض القلب:

١– دور موت الخلايا المبرمج في أمراض القلب الإقفارية واحتشاء عضلة القلب:

يلعب موت الخلايا المبرمج دورًا مهمًا في أمراض القلب الإقفارية، وخاصةً أثناء إصابة نقص التروية وإعادة التروية. خلال نقص التروية، يؤدي نقص إمداد الأكسجين إلى إجهاد خلوي، وعند إعادة التروية، يؤدي الاستعادة المفاجئة لتدفق الدم إلى تفاقم الضرر الناتج عن الإجهاد التأكسدي والالتهاب. تُنشّط هذه العملية مسارات موت الخلايا المبرمج في خلايا عضلة القلب؛ مما يسهم في إصابة عضلة القلب. وقد أظهرت الدراسات أن موت الخلايا المبرمج سمة مرضية رئيسة في احتشاء عضلة القلب الحاد وقصور

القلب، وأن تثبيط موت الخلايا المبرمج يمكن أن يكون له آثار مفيدة في النماذج التجريبية.

٢- دور موت الخلايا المبرمج في قصور القلب:

يلعب موت الخلايا المبرمج دورًا مهمًا في تطور قصور القلب، وخاصةً في ظل ظروف الإجهاد المزمن. وقد رُبط استمرار الحمل الزائد الديناميكي الدموي، مثل زيادة إجهاد جدار البطين الأيسر، بتنشيط مسارات موت الخلايا المبرمج في خلايا عضلة القلب. وقد أظهرت دراسة في نموذج حيواني لقصور القلب المزمن أن ارتفاع إجهاد جدار البطين الأيسر ارتبط بزيادة التعبير عن علامات موت الخلايا المبرمج، بما في ذلك بروتين "Fas "، وبروتين "FasL"، وكاسبيز-٨. ويشير تمركز هذه البروتينات في الأقراص المتداخلة إلى أن الإجهاد الميكانيكي قد يُحفز موت الخلايا المبرمج من خلال مسار " Fas/FasL ". وبالمثل، وجد بحث آخر أُجري على مرضى يعانون من اعتلال عضلة القلب التوسعي الشديد أن موت الخلايا المبرمج في خلايا عضلة القلب كان أكثر شيوعًا في المناطق التي تعاني من إجهاد جداري أعلى، مع وجود ارتباط ملحوظ بين موت الخلايا المبرمج وتناسب بين وجود بروتين "محفز: مضاد" من مجموعة بي سي أل-٢ .وتؤكد هذه النتائج على أهمية الإجهاد الميكانيكي في تحفيز

آليات موت الخلايا المبرمج التي تُسهم في إعادة تشكيل عضلة القلب وتطور قصور القلب.

٣- دور موت الخلايا المبرمج في اعتلالات عضلة القلب

يلعب موت الخلايا المبرمج دورًا مهمًا في إمراضية أنواع مختلفة من اعتلالات عضلة القلب، بما في ذلك الاعتلالات المتوسعة، والتضخمية، والمسببة لاضطراب النظم.

اعتلال عضلة القلب المتوسع "DCM": في هذا الاعتلال، تساهم زيادة موت الخلايا المبرمج لخلايا عضلة القلب في ترقق عضلة القلب وتمدد البطين. وقد أظهرت الدراسات أن مدى موت الخلايا المبرمج يرتبط بشدة الخلل الوظيفي في القلب؛ مما يشير إلى أن موت الخلايا المبرمج عامل رئيس في تطور المرض.

اعتلال عضلة القلب الضخامي "HCM": غالبًا ما يرتبط اعتلال عضلة القلب الضخامي بطفرات في بروتينات الساركومير؛ مما يؤدي إلى تضخم خلايا عضلة القلب واضطرابها. تشير الأبحاث الحديثة إلى أن هذه الطفرات الجينية قد تُسبب أيضًا موت الخلايا المبرمج؛ مما يسهم في تليف عضلة القلب وضعف انقباضها.

اعتلال عضلة القلب البطيني الأيمن المُسبب لاضطراب النظم "ARVC": يتميز اعتلال عضلة القلب البطيني الأيمن المُسبب لاضطراب النظم باستبدال عضلة القلب البطينية اليمنى بخلايا ليفية دهنية. وقد حُدد موت الخلايا المبرمج كعامل مُساهم في فقدان الخلايا العضلية في اعتلال عضلة القلب البطيني الأيمن المُسبب لاضطراب النظم، وخاصةً في المراحل المُبكرة من المرض.

اعتلال عضلة القلب السكري: يلعب موت الخلايا المبرمج دورًا مهمًا في تطور اعتلال عضلة القلب السكري"DCM". يُحفز ارتفاع سكر الدم المزمن في داء السكري الإجهاد التأكسدي، وخلل الميتوكوندريا، وإجهاد الشبكة الإندوبلازمية في خلايا عضلة القلب؛ مما يؤدي إلى تنشيط مسارات موت الخلايا المبرمج. أظهرت الدراسات أن زيادة موت خلايا عضلة القلب المبرمج يُسهم في إعادة تشكيل عضلة القلب، والتليف، وضعف وظيفة القلب في اعتلال عضلة القلب السكري. على سبيل المثال، تُشير الأبحاث إلى أن حذف "CD38"، وهو إنزيم مُشارك في استقلاب"NAD "، يُمكن أن يُخفف من اعتلال عضلة القلب السكري عن طريق تقليل موت الخلايا المبرمج وتحسين وظيفة القلب من خلال تنشيط مسار إشارات "FOXO3". بالإضافة إلى ذلك، يُعد التفاعل بين الالتهام الذاتي وموت الخلايا المبرمج أمرًا بالغ الأهمية في اعتلال عضلة القلب السكري؛ حيث يُمكن أن يُؤدي ضعف

الالتهام الذاتي إلى تفاقم موت الخلايا المبرمج؛ مما يؤدي إلى تدهور صحة القلب بشكل أكبر. إن فهم هذه الآليات أمر ضروري لتطوير علاجات مستهدفة للتخفيف من فقدان الخلايا العضلية القلبية وتحسين النتائج لدى مرضى السكري.

٤- دور موت الخلايا المبرمج في إصابة القلب الالتهابية:

يلعب موت الخلايا المبرمج دورًا مهمًا في التسبب بالتهاب عضلة القلب الفيروسي؛ مما يسهم في حدوث إصابات قلبية التهابية. يمكن للعدوى الفيروسية، مثل تلك التي يُسببها فيروس كوكساكي "CVB3" وفيروسات "reoviruses"، أن تُحفز موت الخلايا المبرمج في خلايا عضلة القلب من خلال آليات مُختلفة. أحد المسارات الرئيسة هو تنشيط مُستقبلات الموت؛ مما يؤدي إلى تنشيط كاسبيز-٨، ثم كاسبيز-٣ المُنفذ؛ مما يؤدي إلى موت الخلايا المُبرمج. وأظهرت الدراسات أن هذا المسار الخارجي لموت الخلايا المبرمج يُنشط بشكل كبير في خلايا عضلة القلب المُصابة، بينما يبقى المسار الداخلي للميتوكوندريا أقل تأثرًا.

علاوة على ذلك، تُفاقم الاستجابة الالتهابية أثناء التهاب عضلة القلب الفيروسي موت الخلايا المبرمج. تُساهم السيتوكينات المُحفزة للالتهابات

والإجهاد التأكسدي في زيادة تنظيم مسارات إشارات موت الخلايا المبرمج. على سبيل المثال، ثبت تَدخُل عامل النسخ" FoxO1 " في تعزيز موت الخلايا المبرمج لعضلة القلب والإصابة الالتهابية من خلال زيادة تنظيم مسار إشارات" NF-κB " في التهاب عضلة القلب المُستحث "بـCVB3 ". بالإضافة إلى ذلك، ارتبط نقص الجلوتاثيون، وهو مضاد أكسدة أساسي، بزيادة موت الخلايا المبرمج لعضلة القلب؛ مما يبرز دور الإجهاد التأكسدي في هذه العملية. يُعد فهم آليات موت الخلايا المبرمج أمرًا بالغ الأهمية لتطوير علاجات مُستهدفة تهدف إلى التخفيف من إصابة القلب في التهاب عضلة القلب الفيروسي. وقد أظهرت التدخلات التي تُثبط مسارات موت الخلايا المبرمج الرئيسة، مثل مثبطات الكاسبيز، نتائج واعدة في الحد من تلف عضلة القلب وتحسين فرص البقاء على قيد الحياة في النماذج التجريبية.

٥- دور موت الخلايا المبرمج في السمية القلبية الدوائية:

يلعب موت الخلايا المبرمج دورًا مهمًا في تطور سمية القلب الناتجة عن الأدوية، وخاصةً مع أدوية العلاج الكيميائي مثل الدوكسوروبيسين. الدوكسوروبيسين مضاد حيوي من مجموعة الأنثرإسيكلين يُستخدم على نطاق واسع في علاج السرطان، إلا أن فائدته السريرية محدودة بسبب آثاره السامة للقلب. تُعزى

سمية القلب بشكل أساسي إلى تحفيز موت الخلايا المبرمج في خلايا عضلة القلب من خلال آليات متعددة. أحد المسارات الرئيسة ينطوي على توليد أنواع جذور الأكسجين التفاعلية "ROS"؛ مما يؤدي إلى الإجهاد التأكسدي وخلل في الميتوكوندريا. يُنشط هذا الإجهاد التأكسدي سلاسل إشارات موت الخلايا المبرمج، بما في ذلك زيادة تنظيم مستقبلات الموت وتنشيط الكاسبيز؛ مما يؤدي إلى موت الخلايا المبرمج لخلايا القلب. بالإضافة إلى ذلك، ثبت أن الدوكسوروبيسين يُنشط بروتين "p53"، وهو بروتين مثبط للأورام يعزز موت الخلايا المبرمج استجابةً لتلف الحمض النووي. يُعد فهم آليات موت الخلايا المبرمج هذه أمرًا بالغ الأهمية لتطوير استراتيجيات وقائية للقلب. على سبيل المثال، قد تساعد التدخلات التي تستهدف مسارات الإجهاد التأكسدي أو تعديل إشارات موت الخلايا المبرمج في التخفيف من سمية القلب الناتجة عن الدوكسوروبيسين دون المساس بفعاليته المضادة للسرطان.

٦- موت الخلايا المبرمج في إعادة إصلاح القلب:

يلعب موت الخلايا المبرمج دورًا محوريًا في عمليات إعادة تشكيل وإصلاح القلب. بعد إصابة عضلة القلب، مثل الاحتشاء، يُسهم موت الخلايا المبرمج في فقدان خلايا عضلة القلب؛ مما يؤدي إلى تغيرات هيكلية مثل تمدد البطين

وتليفه. يُضعف هذا الفقدان لأنسجة عضلة القلب الوظيفية وظيفة القلب، وقد يتطور إلى قصور القلب. يُعد التوازن بين موت الخلايا المبرمج وآليات التجديد، بما في ذلك تنشيط الخلايا السلفية القلبية والالتهام الذاتي، أمرًا بالغ الأهمية لإصلاح القلب بفعالية. يؤدي اختلال هذا التوازن، سواءً كان ذلك بسبب موت الخلايا المبرمج المفرط أو عدم كفاية التجديد، إلى تفاقم إعادة التشكيل السلبية وتدهور وظيفة القلب. وقد أبرزت الدراسات أهمية تعديل مسارات موت الخلايا المبرمج لتعزيز إصلاح القلب ومنع تطوره إلى قصور القلب. يُعد التفاعل بين موت الخلايا المبرمج والتليف وتضخم القلب أمرًا محوريًا في الفيزيولوجيا المرضية لإعادة تشكيل القلب. يمكن أن يُحفّز فقدان الخلايا العضلية القلبية المبرمج للموت الخلوي استجابات تليفية؛ حيث تتكاثر الخلايا الليفية وترسب مكونات المصفوفة خارج الخلوية؛ مما يؤدي إلى تصلب عضلة القلب. في الوقت نفسه، قد تخضع الخلايا العضلية القلبية الناجية للتضخم كآلية تعويضية للحفاظ على النتاج القلبي. ومع ذلك، فإن التضخم والتليف المزمنين يُضعفان وظيفة القلب وبنيته بشكل أكبر. وقد ثبت أن المسارات الجزيئية التي تشمل عامل نخر الورم ألفا وكيناز "ASK1" تُساهم في التوسط في هذه العمليات؛ مما يشير إلى أهداف علاجية محتملة للتخفيف من آثار إعادة البناء الضارة.

٧- موت الخلايا المبرمج في أمراض القلب الخلقية (متلازمة القلب الأيسر الناقص التنسج):

متلازمة القلب الأيسر الناقص التنسج "HLHS" هي عيب خلقي حاد في القلب يتميز بنقص نمو هياكل الجانب الأيسر من القلب. وقد أبرزت الدراسات الحديثة دور موت الخلايا المبرمج في التسبب في هذه المتلازمة. على سبيل المثال، أظهرت الأبحاث التي استخدمت خلايا عضلة القلب المشتقة من الخلايا الجذعية متعددة القدرات"iPSC-CMs" من مرضى متلازمة القلب الأيسر الناقص التنسج أن قصور القلب المبكر يرتبط بزيادة موت الخلايا المبرمج، وعيوب الميتوكوندريا، والإجهاد التأكسدي الناتج عن خلل في نفاذية الميتوكوندريا، وفشل الاستجابات المضادة للأكسدة. بالإضافة إلى ذلك، أظهرت الدراسات التي أجريت على نماذج الفئران التي تحتوي على طفرات في معدلات الكروماتين، أن هذه التغيرات الجينية تؤدي إلى زيادة موت الخلايا المبرمج وضعف نمو القلب؛ مما يزيد من تورط موت الخلايا المبرمج في التسبب في " HLHS".

٨- اعتلال عضلة القلب في فترة ما حول الولادة وموت الخلايا المبرمج:

يُعد اعتلال عضلة القلب في فترة ما حول الولادة "PPCM" حالةً تُهدد الحياة؛ إذ يصيب النساء اللواتي كنّ يتمتعن بصحة جيدة خلال الشهر الأخير

من الحمل أو خلال خمسة أشهر بعد الولادة. وقد حُدد موت الخلايا المبرمج كعامل رئيس في الفيزيولوجيا المرضية لاعتلال عضلة القلب أثناء الولادة. وتشير البيانات السريرية والتجريبية إلى أن عوامل مثل الالتهاب، والاستجابات المناعية الذاتية، والتغيرات الهرمونية، وخاصةً تلك المرتبطة بالبرولاكتين، تؤدي إلى زيادة موت الخلايا المبرمج لعضلة القلب؛ مما يؤكد الدور السببي لموت الخلايا المبرمج في اعتلال عضلة القلب في فترة ما حول الولادة.

٩- الاختلافات الجنسية في الاستجابة للموت الخلوي المبرمج في أمراض القلب:

تؤثر الاختلافات الجنسية بشكل كبير على الاستجابة للموت الخلوي المبرمج في أمراض القلب. وقد أظهرت الدراسات أن قلوب الذكور والإناث تستجيب بشكل مختلف للإجهاد؛ حيث غالبًا ما تُظهر قلوب الإناث مقاومة أكبر للموت الخلوي المبرمج. على سبيل المثال، أظهرت الأبحاث أنه خلال نقص تروية الشريان التاجي الحاد، تُعاني النساء من موت خلوي أقل لخلايا عضلة القلب وإعادة تشكيل قلبية سلبية مقارنةً بالرجال. ويُعزى هذا الاختلاف جزئيًا إلى التأثيرات الوقائية لهرمون الإستروجين وتعديل مسارات الموت الخلوي

المبرمج بواسطة الهرمونات الجنسية. يُعد فهم هذه الاختلافات الجنسية أمرًا بالغ الأهمية لتطوير استراتيجيات علاجية خاصة بكل جنس في أمراض القلب والأوعية الدموية.

١٠- موت الخلايا المبرمج في حالات رفض غريسة القلب واعتلال الأوعية الدموية الناتج بعد عملية الزراعة:

يلعب موت الخلايا المبرمج دورًا مهمًا في حالات رفض الطعم القلبي الحاد والمزمن، وكذلك في تطور اعتلال الأوعية الدموية الناتج عن عملية الزرع. في سياق زراعة القلب، يُسهم موت الخلايا المبرمج في إصابة الطعم واختلال وظيفته؛ مما يؤثر على النتائج طويلة المدى.

خلال الرفض الحاد، لوحظت زيادة في موت الخلايا المبرمج في أنواع مختلفة من الخلايا داخل الطعم القلبي، بما في ذلك الخلايا العضلية القلبية، والخلايا البطانية. يرتبط هذا النشاط المبرمج لموت الخلايا بشدة تدخُل الخلايا البلعمية الكبيرة، وقد يكون ناتجًا عن آليات مرتبطة بأكسيد النيتريك. يشير وجود موت الخلايا المبرمج، حتى في غياب الرفض الصريح، إلى تورطه في إصابة الطعم تحت السريرية، ويُبرز إمكاناته كمؤشر للكشف المبكر عن حالات الرفض.

في حالات الرفض المزمن، وخاصةً في تطور اعتلال الأوعية الدموية الناتج عن الطعم القلبي "CAV"، يُسهم موت الخلايا المبرمج في التسبب في المرض من خلال تعزيز إصابة الأوعية الدموية وإعادة تشكيلها. يتميز اعتلال الأوعية الدموية الناتج عن الطعم القلبي بتضخم بطانة الأوعية الدموية المنتشر وتضييق تجويف الشرايين التاجية؛ مما يؤدي إلى نقص تروية الطعم وفشله. يُحفز موت الخلايا البطانية إعادة تشكيل الأوعية الدموية، بينما يُفاقم تكاثر خلايا العضلات الملساء وهجرتها لاحقًا سماكة بطانة الأوعية الدموية. أظهرت الدراسات ارتفاع مستويات مؤشرات موت الخلايا المبرمج، مثل الخلايا البطانية المنتشرة والجسيمات الدقيقة البطانية، لدى مرضى التهاب الأوعية الدموية الغشائي الكاذب؛ مما يمثل مؤشرات حيوية محتملة لتطور المرض.

٨- الدور العلاجي لاستهداف موت الخلايا المبرمج:

لقد حظي موت الخلايا بدور مهم أمراض القلب باهتمام كبير بسبب تأثيرها على توازن الأنسجة القلبية ووظيفتها. على مدار العقود الماضية، كشفت الأبحاث المكثفة كيف تساهم الاستماتة في تطور العديد من الحالات القلبية، مثل احتشاء عضلة القلب، وفشل القلب، واعتلالات عضلة القلب. ونتيجة لذلك، ظهرت استراتيجيات علاجية تستهدف الاستماتة كسبل واعدة لحماية

الخلايا العضلية القلبية من الموت الخلوي وتحسين إصلاح القلب. فيما يلي شرح مفصل للمناهج الحالية المستندة إلى الأبحاث المنشورة:

١- العلاجات المضادة لموت الخلايا المبرمج، مثل مثبطات الكاسبيزات، وتعديل بروتين بي سي أل-٢:

تُعد مثبطات الكاسبيزات وتعديل ظهور بروتين عائلة بي سي أل-٢ من الاستراتيجيات البارزة في العلاجات المضادة لموت الخلايا المبرمج. وقد ثبت أن مثبطات الكاسبيزات، مثل تلك التي تستهدف كاسبيز-٣، تقلل من موت الخلايا المبرمج لعضلة القلب وحجم الاحتشاء في النماذج ما قبل السريرية؛ مما يحافظ على وظيفة القلب. وبالمثل، فإن تعزيز تعبير ظهور بروتينات مضادة لموت الخلايا المبرمج مثل Bcl-2 مثل بروتين باكس يمكن أن يمنع موت الخلايا المبرمج بوساطة الميتوكوندريا في خلايا عضلة القلب. على سبيل المثال، أظهرت الدراسات أن زيادة ظهور جين "Bcl-2" يُقلل من موت الخلايا المبرمج الناتج عن نقص التروية وإعادة التروية، وذلك عن طريق تثبيط إطلاق السيتوكروم سي وتنشيط الكاسبيز اللاحق.

٢- أساليب العلاج الجيني:

يُقدم العلاج الجيني وسيلةً واعدةً لتعديل موت الخلايا المبرمج في أنسجة القلب؛ فمن خلال نقل الجينات المُشفرة للبروتينات المُضادة لموت الخلايا أو عوامل النمو، يُمكن تعزيز بقاء خلايا عضلة القلب وتعزيز آليات الإصلاح. على سبيل المثال، ثَبُتَ أن نقل جين عامل نمو بطانة الأوعية الدموية "VEGF" يُحفز تكوين الأوعية الدموية، ويُقلل من موت الخلايا المبرمج في عضلة القلب المُصابة بنقص التروية. بالإضافة إلى ذلك، أُفيد بأن زيادة ظهور أو تعبير جين "CITED4"، هو مُنشط نسخي يُحفزه التمرين، يُوفر الحماية من إعادة التشكيل الضارة بعد إصابة نقص التروية وإعادة التروية.

٣- الخلايا الجذعية وتنظيم موت الخلايا المبرمج:

لا يُساهم العلاج بالخلايا الجذعية في تجديد القلب فحسب، بل يُعدل أيضًا مسارات موت الخلايا المبرمج. يمكن للخلايا الجذعية المزروعة أن تفرز عوامل نظيرة صماء تُثبط موت الخلايا المبرمج، وتُقلل الالتهاب، وتُعزز تكوين الأوعية الدموية. على سبيل المثال، ثَبُتَ أن الإكسوسومات المُشتقة من الخلايا الجذعية متعددة القدرات المُستحثة بشريًا "hiPSCs" تُنظّم موت الخلايا المبرمج، وتُعزز بقاء خلايا عضلة القلب بعد الإصابة. علاوة على ذلك، يُعزز التكييف المُسبق

لنقص الأكسجين للخلايا السلفية القلبية بقاءها عبر مسارات إشارات مُضادة لموت الخلايا المبرمج، مثل مسار"Pim-1 kinase ".

٤- التجارب السريرية والآفاق المستقبلية:

لا تزال التجارب السريرية التي تستهدف مسارات موت الخلايا المبرمج في أمراض القلب جارية، مع وجود العديد من الأساليب قيد البحث. على سبيل المثال، تهدف العلاجات التي تتضمن توصيل جينات أو بروتينات مُضادة لموت الخلايا المبرمج إلى تقليل موت خلايا عضلة القلب وتحسين وظائف القلب. في حين أن بعض التجارب أظهرت نتائج واعدة، لا تزال هناك تحديات في ضمان التوصيل المُستهدف، والتعبير المُستدام، وتقليل الآثار الجانبية. تشمل التطلعات المستقبلية تطوير أدوات أكثر دقة لتحرير الجينات، مثل " CRISPR/Cas9"، لتعديل الجينات المسببة لموت الخلايا، واستخدام المواد الحيوية للتحكم في إطلاق العوامل المضادة لموت الخلايا. يُعدّ البحث المستمر والتجارب السريرية المُصممة جيدًا أمرًا أساسيًا لترجمة هذه العلاجات إلى ممارسات سريرية.

المراجع:

References:

1- Afford, S., & Randhawa, S. (2000). Apoptosis. *Molecular pathology: MP*, *53*(2), 55–63.

2- Buja, L. M., Eigenbrodt, M. L., & Eigenbrodt, E. H. (1993). Apoptosis and necrosis. Basic types and mechanisms of cell death. *Archives of pathology & laboratory medicine*, *117*(12), 1208–1214.

3- Kim, N. H., & Kang, P. M. (2010). Apoptosis in cardiovascular diseases: mechanism and clinical implications. *Korean circulation journal*, *40*(7), 299–305.

4- Gustafsson, A. B., & Gottlieb, R. A. (2003). Mechanisms of apoptosis in the heart. *Journal of clinical immunology*, *23*(6), 447–459. https://doi.org/10.1023/b:joci.0000010421.56035.60

5- Kang, P. M., & Izumo, S. (2003). Apoptosis in heart: basic mechanisms and implications in

cardiovascular diseases. *Trends in molecular medicine*, *9*(4), 177–182.

6– Garg, S., Narula, J., & Chandrashekhar, Y. (2005). Apoptosis and heart failure: clinical relevance and therapeutic target. *Journal of molecular and cellular cardiology*, *38*(1), 73–79.

7– McLaughlin, R., Kelly, C. J., Kay, E., & Bouchier-Hayes, D. (2001). The role of apoptotic cell death in cardiovascular disease. *Irish journal of medical science*, *170*(2), 132–140.

8– Konstantinidis, K., Whelan, R. S., & Kitsis, R. N. (2012). Mechanisms of cell death in heart disease. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, *32*(7), 1552–1562.

9– Valente, M., Calabrese, F., Thiene, G., Angelini, A., Basso, C., Nava, A., & Rossi, L. (1998). In vivo evidence of apoptosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *The American journal of pathology*, *152* (2), 479–484.

10– Yue, T. L., Wang, C., Romanic, A. M., Kikly, K., Keller, P., DeWolf, W. E., Jr, Hart, T. K., Thomas,

H. C., Storer, B., Gu, J. L., Wang, X., & Feuerstein, G. Z. (1998). Staurosporine-induced apoptosis in cardiomyocytes: A potential role of caspase-3. *Journal of molecular and cellular cardiology*, *30* (3), 495–507.

11- Flotats, A., & Carrió, I. (2003). Non-invasive in vivo imaging of myocardial apoptosis and necrosis. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, *30* (4), 615–630.

12- Fischer, M., Olivier, J., Lindner, S., Zacherl, M. J., Massberg, S., Bartenstein, P., Ziegler, S., Brendel, M., Lehner, S., Boening, G., & Todica, A. (2022). Detection of cardiac apoptosis by [^{18}F]ML-10 in a mouse model of permanent LAD ligation. *Molecular imaging and biology*, *24*(4), 666–674.

13- Dong, Y., Chen, H., Gao, J., Liu, Y., Li, J., & Wang, J. (2019). Molecular machinery and interplay of apoptosis and autophagy in coronary heart disease. *Journal of molecular and cellular cardiology*, *136*, 27–41.

14- Jiang, L., Huang, Y., Hunyor, S., & dos Remedios, C. G. (2003). Cardiomyocyte apoptosis is associated with increased wall stress in chronic failing left ventricle. *European heart journal*, *24* (8), 742–751.

15- Di Napoli, P., Taccardi, A. A., Grilli, A., Felaco, M., Balbone, A., Angelucci, D., Gallina, S., Calafiore, A. M., De Caterina, R., & Barsotti, A. (2003). Left ventricular wall stress as a direct correlate of cardiomyocyte apoptosis in patients with severe dilated cardiomyopathy. *American heart journal*, *146*(6), 1105–1111.

16- Loiben, A. M., Chien, W. M., Friedman, C. E., Chao, L. S., Weber, G., Goldstein, A., Sniadecki, N. J., Murry, C. E., & Yang, K. C. (2023). Cardiomyocyte Apoptosis Is Associated with Contractile Dysfunction in Stem Cell Model of *MYH7* E848G Hypertrophic Cardiomyopathy. *International journal of molecular sciences*, *24*(5), 4909.

17- Wang, L. F., Li, Q., Wen, K., Zhao, Q. H., Zhang, Y. T., Zhao, J. L., Ding, Q., Guan, X. H., Xiao, Y. F., Deng, K. Y., & Xin, H. B. (2023). CD38

Deficiency Alleviates Diabetic Cardiomyopathy by Coordinately Inhibiting Pyroptosis and Apoptosis. *International journal of molecular sciences*, *24*(21), 16008.

18- DeBiasi, R. L., Robinson, B. A., Leser, J. S., Brown, R. D., Long, C. S., & Clarke, P. (2010). Critical role for death-receptor mediated apoptotic signaling in viral myocarditis. *Journal of cardiac failure*, *16*(11), 901-910.

19- Kalyanaraman, B., Joseph, J., Kalivendi, S., Wang, S., Konorev, E., & Kotamraju, S. (2002). Doxorubicin-induced apoptosis: implications in cardiotoxicity. *Molecular and cellular biochemistry*, *234-235* (1-2), 119-124.

20- Narula, J., Haider, N., Virmani, R., DiSalvo, T. G., Kolodgie, F. D., Hajjar, R. J., Schmidt, U., Semigran, M. J., Dec, G. W., & Khaw, B. A. (1996). Apoptosis in myocytes in end-stage heart failure. *The New England journal of medicine*, *335*(16), 1182-1189.

21- **Qiao, Z. Y., Huang, J. H., Ma, J. W., Xu, Y. W., Xie, J., Liu, H. J., Xiong, S. J., & Ge, G. H. (2014). Ginkgo biloba extract reducing myocardium cells apoptosis by regulating apoptotic related proteins expression in myocardium tissues. *Molecular biology reports*, *41* (1), 347–353.**

22- **Lavu, M., Gundewar, S., & Lefer, D. J. (2011). Gene therapy for ischemic heart disease. *Journal of molecular and cellular cardiology*, *50*(5), 742–750.**

23- **Fan, C., Zhang, E., Joshi, J., Yang, J., Zhang, J., & Zhu, W. (2020). Utilization of Human Induced Pluripotent Stem Cells for Cardiac Repair. *Frontiers in cell and developmental biology*, *8*, 36.**

24- **Wolters, S. L., Corsten, M. F., Reutelingsperger, C. P., Narula, J., & Hofstra, L. (2007). Cardiovascular molecular imaging of apoptosis. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, *34 Suppl 1*(Suppl 1), S86–S98.**

الفصل التاسع

التطبيقات العلاجية للموت الخلوي في الأمراض البشرية

المؤلف

أ.د. آيات بدر الغفاري

أستاذ العلوم الطبية الحيوية - جامعة الملك عبد العزيز

المقدمة

كما ذكرنا في الفصول السابقة، فإن موت الخلايا المبرمج أمر بالغ الأهمية في الحفاظ على التوازن الخلوي وتنظيم الأنسجة في الكائنات متعددة الخلايا. وعلى نقيض عملية التنخر، فإن موت الخلايا المبرمج هو عملية منظمة بإحكام. فهو يقضي على الخلايا غير المرغوب فيها أو التالفة أو الضارة دون الإضرار بالأنسجة المحيطة كما هو موضح في (شكل ٨). وهذه العملية ضرورية للتطور الجيني الطبيعي، وعمل الجهاز المناعي، وسلامة الأنسجة طوال حياة الكائن الحي. إن تنظيم موت الخلايا المبرمج – سواء من خلال قمعه أو تنشيطه المفرط – هو جانب أساسي في علاج الأمراض المختلفة. ويسمح موت الخلايا المبرمج غير المنظم للخلايا التالفة أو المتحولة بالبقاء والتكاثر؛ مما يساهم في حالات مثل السرطان وأمراض المناعة الذاتية. وعلى العكس من ذلك، يمكن أن يؤدي الإفراط في موت الخلايا المبرمج إلى فقدان الأنسجة المرضي، وهو ما يتضح في الاضطرابات العصبية التنكسية، والإصابات الإقفارية (نقص التروية)، وبعض أمراض القلب والأوعية الدموية. وتؤكد هذه الطبيعة المزدوجة لموت الخلايا المبرمج على إمكاناته العلاجية؛ حيث يمكن للتدخلات أن تحفز موت الخلايا المبرمج في الأمراض التي تتميز ببقاء الخلايا المفرط، مثل السرطان، أو تمنعه في الحالات التي يكون فيها فقدان الخلايا ضارًا.

ومنذ اكتشاف مسارات موت الخلايا المبرمج، حدد الباحثون مُنظمات جزيئية رئيسة وآليات إشارات خلوية. وتشمل هذه المسارات الداخلية (الميتوكوندريا) والخارجية (بواسطة مستقبلات الموت الخلوي). وقد أرست هذه النتائج الأساس لتطوير علاجات تستهدف موت الخلايا المبرمج لتحقيق فائدة سريرية. في العقود الأخيرة، حدثت تطورات كبيرة في التطبيقات العلاجية لموت الخلايا المبرمج. أصبحت عوامل تحفيز موت الخلايا المبرمج حاسمة في علاج السرطان؛ حيث تستهدف آليات رئيسة مثل عائلة بروتين بي سي أل–٢، والكاسبيزات، وهي بروتينات مسؤولة عن التغيرات الكيميائية الحيوية والشكلية المرتبطة بالموت الخلوي المبرمج، ومستقبلات بروتينات الترابط المحفز لموت الخلايا المبرمج المرتبطة بعامل نخر الورم "TRAIL". كذلك في علاج الأمراض العصبية التنكسية وأمراض القلب والأوعية الدموية، أظهرت الاستراتيجيات التي تهدف إلى تثبيط موت الخلايا المبرمج وعدًا في حماية مجموعات الخلايا الأساسية من الموت المبكر.

ويتناول هذا الفصل التطبيقات العلاجية المختلفة لموت الخلايا المبرمج في علاج الأمراض البشرية، ويسلط الضوء على الأساليب الحالية وآفاق التقدم السريري. ومن خلال استكشاف الآليات الجزيئية وإمكانية التطبيق العلاجي، يهدف هذا الفصل إلى تقديم نظرة عامة حول كيفية قدرة موت الخلايا المبرمج على معالجة بعض التحديات الطبية الملحة.

٢. الأجسام المسببة للموت الخلوي المبرمج

يحدث الموت الخلوي المبرمج من خلال مسارين رئيسين: المسار الداخلي (الميتوكوندريا) والمسار الخارجي (مستقبلات الموت الخلوي). تنظم عائلة بروتين بي سي أل–٢ المسار الداخلي، الذي يتحكم في نفاذية غشاء الميتوكوندريا ويطلق عوامل موت الخلية المبرمج، مثل سيتوكروم–سي. وعلى النقيض من ذلك، تعمل مستقبلات الموت الخلوي، مثل بروتين مستقبلات فاز "Fas" وبروتين تريل "TRAIL"، على تنشيط المسار الخارجي عندما ترتبط بمستقبلاتها. يتقابل كلا المسارين في النهاية عند تنشيط الكاسبيزات النهائية. الأجسام المسببة للموت الخلوي المبرمج هي حويصلات مرتبطة بالغشاء الخلوي تتكون أثناء المراحل المتأخرة من الموت الخلوي المبرمج. في حين كانت تعتبر سابقًا بقايا خلوية مخصصة للبلعمة، فقد أظهرت الأبحاث الحديثة أن هذه الأجسام هي حويصلات خلوية وظيفية لها أدوار مختلفة في الاتصال الخلوي وتعديل المناعة وتجديد الأنسجة. تغلف هذه الحويصلات مكونات خلوية مثل الحمض النووي والحمض النووي الريبوزي والبروتينات والدهون؛ مما يحميها من إطلاقها خارج الخلية، والتي قد تؤدي بخلاف ذلك إلى حدوث التهابات أو استجابات مناعية.

٢,١ تكوين وتركيب الأجسام المسببة للموت الخلوي المبرمج

تتشكل هذه الأجسام عندما تخضع الخلايا المبرمجة للموت الخلوي لإعادة ترتيب الهيكل الخلوي، وظهور نتوءات على الغشاء؛ مما يؤدي إلى تفتت الخلايا في النهاية. يختلف تكوين هذه الأجسام اعتمادًا على نوع الخلية والمحفزات التي أدت إلى موتها. تحتوي هذه الأجسام عادةً على ما يلي: المحتويات السيتوبلازمية (الأيضات والإنزيمات التي تعكس الحالة الوظيفية للخلية عند الموت)، والمكونات النووية (بقايا الحمض النووي وبقايا الكروماتين التي يمكن أن تؤثر على الخلايا المستقبلة)، وجزيئات الغشاء (الدهون والمستقبلات التي تلعب دورًا في تفاعلات الاستهداف والإشارة).

٢,٢ الوظائف البيولوجية والإمكانات العلاجية للأجسام المسببة للموت الخلوي المبرمج

تلعب الأجسام المسببة للموت الخلوي المبرمج أدوارًا أساسية في وظائف حيوية مختلفة، مثل تسهيل الاتصال الخلوي، وتنظيم الاستجابات المناعية، وتعزيز تجديد الأنسجة. ومع ذلك، في ظل ظروف مرضية معينة مثل السرطان، يمكن لهذه الأجسام تعزيز تكوين الأوعية الدموية، وبالتالي المساهمة بشكل كبير في قدرة الخلايا السرطانية على تجنب المراقبة المناعية، وهي إحدى السمات الرئيسة للسرطان (شكل ٩). ستتناول الفقرات التالية بالتفصيل الوظائف الفسيولوجية والمرضية للأجسام المسببة للموت الخلوي المبرمج.

- **الاتصال الخلوي:**

تمكن هذه الأجسام من التواصل بين الخلايا الميتة والخلايا المجاورة لها من خلال توصيل جزيئات نشطة بيولوجيًا، مثل البروتينات المسؤولة عن الإشارات الخلوية والمواد الوراثية. على سبيل المثال، يمكن لهذه الأجسام نقل " microRNAs " – جزيء الحمض النووي الريبوزي غير المشفر المسؤول عن عملية التعبير الجيني– من الخلايا المبطنة للأوعية الدموية إلى خلايا العضلات الملساء؛ مما يؤثر على إعادة تشكيل الأوعية الدموية وإصلاحها.

- **التنظيم المناعي:**

تعد الأجسام المسببة للموت الخلوي المبرمج مهمة في الحفاظ على التوازن المناعي. فهي تقدم فوسفاتيديل سيرين " PS"، وإشارات جذب الخلايا المناعية البلعمية الكبيرة والخلايا التشجيرية لتسهيل عملية التخلص من الخلايا الميتة. تساعد هذه العملية في منع إطلاق المكونات الضارة من داخل الخلايا وتقليل النشاط المناعي. بالإضافة إلى ذلك، يمكن لهذه الأجسام توصيل جزيئات تعزز الاستجابات المضادة للالتهابات، وبالتالي تقلل تلف الأنسجة في الحالات المناعية الذاتية والالتهابية.

- **تعزيز تجديد الأنسجة:**

أبرزت الدراسات الحديثة في النماذج التجريبية، الإمكانات الوظيفية لهذه الأجسام؛ حيث وجد أن بعض الجزيئات المنتجة بواسطة هذه الأجسام

تحفز تكاثر وتمايز الخلايا الجذعية الأولية في الأنسجة التالفة؛ مما يساعد في التئام الجروح وتجديد الأنسجة.

- **تكوين الأوعية الدموية في السرطان:**

تساعد هذه الأجسام بشكل عام في الحفاظ على التوازن الخلوي الداخلي، لكن دورها في السرطان معقد. يمكن للأجسام المستمدة من الخلايا السرطانية تعزيز تكوين الأوعية الدموية وتجنب المراقبة المناعية عن طريق نقل الإشارات المسببة للسرطان إلى الخلايا المحيطة. واستكشفت الأبحاث الحالية إمكانية استخدام هذه الخاصية النشطة لهذه الأجسام في توصيل عوامل مضادة للسرطان بعد تعديلها وراثيًا. وبناءً على ذلك، فإن هذه الخصائص الفريدة للأجسام المسببة للموت الخلوي المبرمج تجعلها قابلة للاستهداف في التطبيقات العلاجية التالية:

- **أنظمة توصيل العقاقير:**

يمكن أن تعمل هذه الأجسام المعدلة كمركبات لتوصيل العقاقير المستهدفة؛ إذ إن توافقها الحيوي الطبيعي وقدرتها على توصيل البروتينات المغلفة تجعلها مثالية لنقل المواد الكيميائية العلاجية أو المواد الوراثية أو الجزيئات النشطة بيولوجيًا إلى أنسجة محددة بعينها.

- **العلاج المناعي:**

يمكن تصميم هذه الأجسام لتعديل الاستجابات المناعية. على سبيل المثال، يمكن للأجسام المشتقة من السرطان والمصممة لحمل إشارات تحفيز المناعة أن تعزز من مناعة مكافحة الأورام.

- التشخيص:

تعكس هذه الأجسام التركيب الجزيئي لخلاياها الأم، ويمكن أن تكون بمثابة مؤشرات حيوية للسرطان والاضطرابات أمراض المناعية الذاتية؛ إذ إن وجودها في السوائل البيولوجية، مثل الدم والسائل النخاعي، يوفر فرصة تشخيصية غير جراحية للكشف عن وجود الخلايا السرطانية في هذه السوائل.

على الرغم من هذه التطبيقات العلاجية الواعدة، فإنه لا تزال هناك العديد من التحديات في استخدام هذه الأجسام للعلاج. وتشمل طرق عزلها حاليًا، والتي قد تختلف؛ مما يؤثر على نقائها ووظيفتها. إن التوصيف التفصيلي لتركيبة الأجسام المسببة للموت الخلوي المبرمج ووظيفتها ضروري للتطبيقات السريرية، وأخيرًا، يتطلب تعزيز خاصية هذه الأجسام في توصيل العوامل العلاجية إلى الأنسجة المريضة المزيد من البحث. ومع ذلك، فإن التطورات في تحليل البروتينات والنسخ الجيني وتكنولوجيا النانو لديها القدرة على التغلب على هذه التحديات؛ مما يمهد الطريق للعلاجات القائمة عليها لإحداث ثورة في نماذج علاج أمراض متنوعة.

٣. عملية موت الخلايا المبرمج في السرطان

٣,١ الاستراتيجيات العلاجية المستهدفة

تتجنب الخلايا السرطانية في الغالب موت الخلايا المبرمج، وهي سمة مميزة لمرض السرطان. وتهدف الاستراتيجيات العلاجية لموت الخلايا المبرمج إلى استعادة التوازن بين بقاء الخلايا وموتها، واستغلال نقاط الضعف الرئيسة في الخلايا السرطانية. فيما يلي الآليات الأساسية الثلاث:

- مثبطات بروتين بي سي أل–٢: استعادة المسار الداخلي لموت الخلايا المبرمج

يتم تنظيم المسار الداخلي (الميتوكوندريا) لموت الخلايا المبرمج عن كثب بواسطة عائلة بروتين بي سي أل–٢، والتي تضم بروتينات محفزة لموت الخلايا المبرمج وأخرى مضادة. غالبًا ما يتم ظهور هذه البروتينات المضادة لموت الخلايا المبرمج، مثل " Bcl-2 وBcl-XL وMcl-1"، بشكل مفرط في العديد من أنواع السرطان. تمنع هذه البروتينات نفاذية الغشاء الخارجي للميتوكوندريا، وبالتالي تمنع موت الخلايا المبرمج. ويتحقق ذلك من خلال الارتباط بالبروتينات المحفزة لموت الخلايا وتحييدها مثل بروتين باكس وباك؛ مما يمنع هذه البروتينات من تنشيط نفاذية الغشاء الخارجي للميتوكوندريا وإطلاق عوامل موت الخلايا المبرمج، مثل سيتوكروم–سي. وتعمل العقاقير مثل فينيتوكلاتس "Venetoclax"، وهو مثبط انتقائي "لـ Bcl-2"، على تعطيل

هذه التفاعلات؛ مما يسمح للبروتينات المحفزة لموت الخلايا ببدء الآلية في الميتوكوندريا. وقد أظهر فينيتوكلاتس فعالية ملحوظة في علاج سرطانات الدم، بما في ذلك سرطان الدم اللمفاوي المزمن وسرطان الدم النخاعي الحاد. بالإضافة إلى ذلك، فقد ثبت أن الجمع بين فينيتوكلاتس وعلاجات أخرى، مثل العلاج الكيميائي أو مثبطات نقاط التفتيش المناعية، يحسن نتائج العلاج من خلال التغلب على آليات المقاومة.

- **مستقبلات بروتين تريل TRAIL: تنشيط المسار الخارجي لموت الخلايا المبرمج**

يتم تنشيط المسار الخارجي لموت الخلايا المبرمج لبروتين تريل "TRAIL" عندما يرتبط مستقبله وخاصة "TRAIL–R"، وعادة ما يتم ظهور هذه المستقبلات بشكل انتقائي على الخلايا السرطانية؛ مما يجعلها أهدافًا واعدة للعلاج. وعندما يرتبط بروتين "TRAIL"بمستقبلاته، فإنه تنشط الكاسبيز ٨ مباشرة وتبدأ عملية موت الخلايا المبرمج. وقد تم تقييم فعالية العلاجات التي تستهدف مستقبلات "TRAIL"في التجارب السريرية لأنواع مختلفة من السرطان، بما في ذلك سرطان الرئة وسرطان القولون والمستقيم. ومع ذلك، لا تزال هناك تحديات، مثل مقاومة موت الخلايا المبرمج الناجم عن "TRAIL"في بعض الأورام. يتم معالجة هذه المشكلة من خلال العلاجات المركبة التي تشمل عوامل التحسس مثل مثبطات إزالة أسيتيل الهيستون أو مثبطات البروتيازوم.

- **العلاجات المستهدفة للميتوكوندريا: التغلب على مقاومة العقاقير**

تعتبر مسارات الميتوكوندريا حاسمة في تنظيم موت الخلايا المبرمج، وخاصة في الخلايا السرطانية المقاومة للعقاقير. أصبح استهداف آليات الميتوكوندريا ووظيفتها استراتيجية واعدة لتنشيط موت الخلايا المبرمج بشكل انتقائي في الخلايا السرطانية. تركز العلاجات المستهدفة للميتوكوندريا إلى تعطيل نفاذية غشاء الميتوكوندريا أو استهداف البروتينات بشكل مباشر مثل قناة الأنيون المعتمدة على الجهد "VDAC" وناقل نوكليوتيد الأدينين "ANT"، والتي تشارك في نفاذية الغشاء الخارجي للميتوكوندريا. ترتبط العقاقير التي تحاكي البروتينات المحفزة لموت الخلايا المبرمج مثل "BH3 mimetics"، ببروتينات " Bcl-2 "المضادة لموت الخلايا المبرمج. يعمل هذا الارتباط على تنشيط بروتين باكس وباك؛ مما يؤدي إلى بدء عملية موت الخلايا المبرمج. أظهرت العلاجات المستهدفة للميتوكوندريا إمكانات في التغلب على مقاومة العلاجات الكيميائية والإشعاعية في السرطانات الشرسة، بما في ذلك سرطان الثدي وسرطان القولون والمستقيم. يتم استكشاف الأساليب المبتكرة، مثل استخدام جسيمات النانو أو أنظمة توصيل الأجسام الدهنية "Liposome"، لتعزيز استهداف مسارات الميتوكوندريا كما هو موضح في (شكل ١٠).

٣,٢ التحديات المستقبلية

في حين أظهرت هذه العلاجات نتائج واعدة، لا تزال هناك العديد من التحديات؛ حيث يمكن للأورام أن تطور مقاومتها من خلال الطفرات في المنظمات المسببة لموت الخلايا المبرمج أو زيادة تنظيم المسارات الخاصة بالبقاء الخلوي. وعلى الرغم من أن هذه العلاجات تستهدف الخلايا السرطانية بشكل انتقائي، فإن بعضها قد يؤثر عن غير قصد على الخلايا الطبيعية التي تعبر عن بروتينات مماثلة. غالبًا ما يتم تعزيز فعالية العلاجات التي تحفز موت الخلايا المبرمج عند دمجها مع علاجات أخرى، مثل العلاج المناعي أو مثبطات مسارات البقاء المستهدفة. تركز الأبحاث الحالية على تحسين خصوصية وفعالية هذه العلاجات، بما في ذلك تطوير عوامل الاستهداف المزدوج القائمة على الخصائص الجزيئية للأورام.

٤. عملية موت الخلايا المبرمج في الأمراض العصبية التنكسية

٤,١ الاستراتيجيات العلاجية المستهدفة

يعد موت الخلايا المبرمج ضروريًا في تطور الأمراض العصبية التنكسية. عندما يحدث بشكل مفرط، فإنه يؤدي إلى فقدان الخلايا العصبية الوظيفية؛ مما يؤدي إلى حالات خطيرة مثل مرض الزهايمر ومرض باركنسون ومرض هنتنغتون. إن فهم واستهداف الآليات المسببة لموت الخلايا في هذه الأمراض

قد يكون أمرًا بالغ الأهمية لإبطاء تطورها والحفاظ على وظيفة الأنسجة. تتميز الاضطرابات مثل مرض الزهايمر وباركنسون وهنتنغتون بانخفاض الخلايا العصبية تدريجيًا، ويرجع ذلك في المقام الأول إلى زيادة النشاط المسبب لموت الخلايا. ينشأ موت الخلايا العصبية عادةً من ثلاث آليات رئيسة: خلل في الميتوكوندريا، والإجهاد التأكسدي الذي يؤدي إلى تلف الحمض النووي، واختلال توازن البروتينات، وتراكم البروتينات الضارة، مثل بيتا أميلويد في مرض الزهايمر وألفا سينيوكلين في مرض باركنسون (شكل ١١). وتتناول الأقسام التالية هذه الآليات بالتفصيل.

١ . خلل الميتوكوندريا

الميتوكوندريا، التي تعد "محطات الطاقة" في الخلية، ضرورية لبقاء الخلايا العصبية؛ لأنها تنتج ثلاثي فوسفات الأدينوسين "ATP"، وتنظم مستويات الكالسيوم، وتتحكم في موت الخلايا المبرمج. تعتمد الخلايا العصبية بشكل كبير على وظيفة الميتوكوندريا بسبب احتياجها للطاقة. إن خلل الميتوكوندريا يعد سمة من سمات الأمراض العصبية التنكسية، ويلعب دورًا مهمًا في موت الخلايا العصبية من خلال آليات مختلفة كالتالي:

- **نقص الطاقة: يؤدي ضعف الفسفرة التأكسدي في الميتوكوندريا إلى تقليل إنتاج "ATP"؛ مما يؤدي إلى نقص مستوى الطاقة في الخلايا العصبية. يؤثر هذا النقص على عدة عمليات مهمة، بما في ذلك نشاط القناة الأيونية، ونقل الإشارات العصبية، والنقل المحوري العصبي؛ مما يهدد في النهاية بقاء الخلايا العصبية. على سبيل المثال، يتفاعل بروتين هنتنغتون المتحور مع بروتينات الميتوكوندريا في مرض هنتنغتون؛ مما يعطل توازن الكالسيوم وعمليات النقل في الميتوكوندريا. يساهم هذا في الخلل الوظيفي في نقل الإشارات العصبية المبكرة والموت الخلوي العصبي لاحقًا.**
- **تعطيل آليات الميتوكوندريا: تخضع الميتوكوندريا باستمرار لعمليتي الانشطار (الانقسام الخلوي) والاندماج الخلوي، وهو أمر بالغ الأهمية للحفاظ على وظائفها وتوزيعها داخل الخلية. في الأمراض العصبية التنكسية، يؤدي اختلال التوازن بين الانشطار والاندماج إلى تفتيت الميتوكوندريا أو اندماجها بشكل مفرط؛ مما يجعلها أقل فعالية وأكثر عرضة للخلل الوظيفي. على سبيل المثال، في مرض باركنسون، تتراكم بروتينات ألفا سينيوكلين غير الطبيعية على أغشية الميتوكوندريا؛ مما يعطل وظيفتها ويؤدي إلى الإفراط في إنتاج جذور الأكسجين التفاعلية –الشوارد.**

- **إطلاق العوامل المحفزة لموت الخلايا: يمكن للميتوكوندريا غير الطبيعية أن تطلق بروتينات موت الخلايا مثل سيتوكروم–سي في السيتوزول. يرتبط سيتوكروم–سي بعامل تنشيط إنزيم أباف ١ "Apaf-1" لتنشيط كاسبيز–٩؛ مما يحفز سلسلة من التفاعلات التي تؤدي إلى موت الخلايا العصبية المبرمج. على سبيل المثال، في مرض باركنسون، تعمل الطفرات في جينات " PINK1 وParkin " على إضعاف التحكم في جودة الميتوكوندريا عن طريق تثبيط الالتهام البلعمي للميتوكوندريا.**
- **الإفراط في إنتاج جذور الأكسجين الحرة (ROS):**

تنتج الميتوكوندريا غير الطبيعية بنسبة كبيرة أنواعًا من جذور الأكسجين التفاعلية كمنتجات ثانوية لتسرب الإلكترون في سلسلة نقل الإلكترون "ETC". وتساهم هذه الجذور في التلف التأكسدي للحمض النووي للميتوكوندريا والدهون والبروتينات؛ مما يخلق دورة ذاتية من الخلل الوظيفي للميتوكوندريا. على سبيل المثال، في مرض الزهايمر، يتفاعل بروتين بيتا أميلويد مع أغشية الميتوكوندريا؛ مما يعطل نشاط "ETC" ويزيد من إنتاج هذه الجذور. أيضًا، يثبط بروتين بيتا أميلويد إنزيمات الميتوكوندريا مثل أوكسيديز سيتوكروم–سي؛ مما يقلل من إنتاج "ATP". كما أن بروتين تاو المفرط الفسفرة يعطل عمليات النقل في الميتوكوندريا

على طول المحاور العصبية؛ مما يؤدي إلى عجز في طاقة شبكة الخلايا العصبية.

تعمل عقاقير تثبيت وظيفة الميتوكوندريا مثل سيكلوسبورين–أ على منع نفاذية أغشية الميتوكوندريا؛ مما يساعد على منع إطلاق العوامل المحفزة للموت الخلوي المبرمج، وذلك يقلل من احتمالية موت الخلايا العصبية. كما تعمل مضادات الأكسدة مثل الإنزيم المساعد " Q10 وN-acetylcysteine " على تحييد هذه الجذور، وحماية الميتوكوندريا من التلف التأكسدي. وقد أثبتت عوامل التهام الميتوكوندريا عن طريق البلعمة الذاتية التي تستهدف مسارات " PINK1 وParkin "، إمكاناتها في التخلص من الميتوكوندريا التالفة لدى مرضى باركنسون ومرضى الاضطرابات العصبية التنكسية. تعمل علاجات زيادة الطاقة المكملة بالكرياتين ونيكوتين أميد ريبوسيد على تعزيز إنتاج " ATP " في الميتوكوندريا ودعم عملية التمثيل الغذائي العصبي

٢. الإجهاد التأكسدي المؤدي إلى تلف الحمض النووي

ينشأ الإجهاد التأكسدي عندما يتجاوز إنتاج جذور الأكسجين التفاعلية قدرة الخلية على مواجهتها باستخدام مضادات الأكسدة. جذور الأكسجين التفاعلية "ROS " هي جزيئات نشطة كيميائيًا، بما في ذلك الجذور الحرة مثل أكسيد الهيدروكسي والمواد غير المشعة مثل بيروكسيد الهيدروجين. تكون الخلايا العصبية معرضة بشكل خاص للإجهاد التأكسدي بسبب عملياتها الأيضية المتعددة، واستخدامها العالي للأكسجين، وانخفاض دفاعات مضادات الأكسدة. يمكن أن يؤدي هذا الإجهاد إلى تلف الحمض النووي العصبي من خلال آليات مختلفة، مثل:

- تلف الحمض النووي المباشر: يمكن أن تهاجم جذور الأكسجين التفاعلية بشكل مباشر الأحماض النووية؛ مما يؤدي إلى حدوث كسر في السلسلة المفردة والسلسلة المزدوجة وتغييرات على مستوى القواعد النيتروجينية. يمكن أن يؤدي تلف الحمض النووي المستمر إلى تنشيط موت الخلايا المبرمج بواسطة بروتين "p53" أو تحفيز البارثاناتوس "Parthanatos"، وهو موت خلوي مرتبط بنشاط إنزيم "PARP-1" المفرط. في مرض الزهايمر، تحفز لويحات بيتا أميلويد إنتاج جذور الأكسجين التفاعلية من

خلال التأثير على أغشية الميتوكوندريا وتنشيط الخلايا العصبية الدبقية الصغيرة.

- ضعف آليات إصلاح الحمض النووي: يمكن أن تمنع جذور الأكسجين التفاعلية فعالية إنزيمات إصلاح الحمض النووي، مثل بروتينات إصلاح الاستئصال القاعدي "BER"؛ مما يؤدي إلى تراكم الحمض النووي التالف بمرور الوقت. يمكن للإجهاد التأكسدي في الخلايا العصبية أن يؤدي إلى عدم استقرار التيلوميرات "Telomeres"؛ مما يهدد سلامة الجينوم ويحفز الموت الخلوي المبرمج. على سبيل المثال، في المرضى المصابين بمرض هنتنغتون، يزيد بروتين هنتنغتون المتحور من إنتاج جذور الأكسجين التفاعلية مع تعطيل عمليات إصلاح الحمض النووي؛ مما يساهم في موت الخلايا العصبية.
- تلف الحمض النووي للميتوكوندريا: تؤثر جذور الأكسجين التفاعلية التي تنتجها الميتوكوندريا المعطوبة بشكل سلبي على الحمض النووي للميتوكوندريا بسبب قربها من "ETC" وغياب الهستونات الواقية. يمكن أن يؤدي تلف الحمض النووي للميتوكوندريا إلى إنتاج بروتينات غير طبيعية ذات دور في عملية الفسفرة التأكسدية، وبالتالي يتفاقم الإجهاد التأكسدي. في مرض باركنسون، تكون الخلايا العصبية الدوبامينية في

المادة السوداء عُرضة بشكل خاص للإجهاد التأكسدي الناجم عن استقلاب الدوبامين الذي يولد جذور الأكسجين التفاعلية. يؤدي تراكم بروتين ألفا سينيوكلين إلى تفاقم الإجهاد التأكسدي عن طريق إضعاف وظائف الميتوكوندريا وآليات مضادات الأكسدة.

تعزز مضادات الأكسدة مثل "N-acetylcysteine" إنتاج الجلوتاثيون؛ مما يساعد على تحييد أنواع الأكسجين التفاعلية. بالإضافة إلى ذلك، يقلل الإنزيم المساعد " Q10 " من الضرر التأكسدي عن طريق تحفيز وظيفة الميتوكوندريا. علاوة على ذلك، يمكن لمعززات إصلاح الحمض النووي مثل "BER"، أن تخفف من تأثير الإجهاد التأكسدي على الحمض النووي. وأيضًا تعمل مواد " MitoQ " على إزالة جذور الأكسجين التفاعلية من الميتوكوندريا، وبالتالي تقلل تلف الحمض النووي للميتوكوندريا والإجهاد التأكسدي في الحالات السريرية لفترة ما قبل التنكس العصبي.

٣. اختلال توازن البروتينات وتراكم البروتينات الضارة

يتضمن توازن أو استقرار مستويات البروتينات "Proteostasis"، وتكوينها، وطيها، ونقلها، وتحللها. ويتم الحفاظ عليها من خلال نظام مراقبة جودة البروتين، بما في ذلك نظام المرافقين الجزيئيين "Chaperones" ونظام اليوبيكويتين-

البروتوزوم "UPS"، ومسارات الالتهام الذاتي–الليزوزوم. مما يؤدي استقرار البروتين غير المنظم إلى تراكم البروتينات المطوية بشكل غير صحيح، وهي سمة مميزة للأمراض العصبية التنكسية من خلال آليات مثل:

- **ضعف عملية طي البروتين (Protein Folding): تساعد بروتينات الصدمة الحرارية "HSPs" في عملية طي البروتين. في التنكس العصبي، غالبًا ما تطغى البروتينات المطوية بشكل غير صحيح على وظيفتها؛ مما يؤدي إلى إجهاد ضار للبروتين. على سبيل المثال، في مرضى الزهايمر، يعمل تشابك الألياف العصبية من نوع تاو داخل الخلايا على إضعاف نقل الإشارات العصبية. كما يعمل التشابك خارج الخلية من لويحات بيتا أميلويد على تعطيل عملية النقل العصبي الشبكي وتنشيط الخلايا العصبية الدبقية الصغيرة؛ مما يؤدي إلى حدوث التهابات مزمنة.**
- **خلل في وظيفة نظام اليوبيكويتين–البروتوزوم (UPS): يقوم هذا النظام بوضع علامات على البروتينات التالفة أو المطوية بشكل خاطئ باستخدام اليوبيكويتين؛ مما يؤدي لتحلل هذه البروتينات. في أمراض مثل مرض باركنسون، تعمل الطفرات في مكونات " UPS" (مثل باركين) على إضعاف هذا النظام؛ مما يتسبب في تراكم البروتينات الضارة وعدم تحللها.**

- **خلل في وظيفة الالتهام الذاتي والليزوزوم: يقوم الالتهام الذاتي بإزالة التجمعات البروتينية والعضيات التالفة. يؤدي ضعف هذا المسار إلى تراكم البروتينات الضارة التي تعطل الوظيفة الخلوية. على سبيل المثال، تعمل الطفرات في الجينات المرتبطة بالالتهام الذاتي مثل " LRRK2 " في مرض باركنسون، على تقليل عملية الالتهام الذاتي. وأيضًا، في مرض التصلب الجانبي الضموري، تعمل تجمعات بروتينات وإنزيمات مثل " SOD1 وTDP-43 " على تعطيل معالجة الحمض النووي الريبوزي والتثبيت البروتيني؛ مما يؤدي إلى انحلال الخلايا العصبية الحركية.**

تعزز بعض المركبات مثل أريموكلومول "Arimoclomol" وظيفة المرافق الجزيئي؛ مما يسهل طي البروتين بشكل صحيح. تعمل أدوية تنشيط البروتيازوم على زيادة تحلل البروتينات الضارة؛ مما يقلل من تراكمها. بالإضافة إلى ذلك، تعمل مركبات تعزيز الالتهام الذاتي مثل الراباميسين على تحفيز الالتهام الذاتي وتعزيز الأداء الخلوي. وعلى الرغم من النتائج السريرية الواعدة، فإن استخدام هذه العلاجات في الممارسة السريرية كانت صعبة بسبب حاجز الدم في الدماغ الذي يحد من توصيل الدواء والتباين في تطور المرض والمسارات الجزيئية لدى المرضى. ويتم ذلك من خلال ثلاث آليات رئيسة: اختلال توازن البروتينات وتراكم البروتينات الضارة، الإجهاد التأكسدي وتلف الحمض النووي، وخلل وظائف الميتوكوندريا.

يؤدي هذا النشاط المفرط للموت الخلوي المبرمج إلى تسارع فقدان الخلايا العصبية، وهو عامل رئيس في تطور الأمراض العصبية التنكسية مثل الزهايمر، باركنسون، وهنتنغتون. شكل ١١: توضح الصورة دور الموت الخلوي المبرمج المفرط في تطور الأمراض العصبية التنكسية؛ حيث يؤدي فقدان الخلايا العصبية إلى اضطرابات وظيفية في الدماغ والجهاز العصبي.

٥. عملية موت الخلايا المبرمج في أمراض القلب والأوعية الدموية

٥,١ الاستراتيجيات العلاجية المستهدفة

في أمراض القلب والأوعية الدموية، يعد موت الخلايا المبرمج عاملًا رئيسًا في احتشاء عضلة القلب ونقص التروية. يؤدي موت الخلايا المبرمج في عضلة القلب إلى انخفاض وظيفة القلب، في حين أن موت الخلايا البطانية للأوعية الدموية المبرمج يعرض سلامة الأوعية الدموية للخطر.

٥,٢ الأساليب العلاجية

تستهدف مثبطات الكاسبيزات مثل " zVAD-fmk " المسارات الداخلية والخارجية؛ مما يقلل من موت الخلايا المبرمج في الخلايا العضلية القلبية والخلايا البطانية للأوعية الدموية أثناء احتشاء عضلة القلب والإصابة بالعدوى المرتبطة

بالهرمونات. علاوة على ذلك، تعمل مثبتات الميتوكوندريا مثل السيكلوسبورين-أ على تثبيط فتح مسام غشاء الميتوكوندريا؛ مما يحافظ على سلامتها ويمنع موت الخلايا المبرمج. تعمل مضادات الأكسدة مثل الإنزيم المساعد " Q10 و MitoQ " على تقليل الإجهاد التأكسدي؛ مما يحمي الخلايا العضلية القلبية والخلايا البطانية من موت الخلايا المبرمج الناجم عن جذور الأكسجين التفاعلية. أخيرًا، تعمل العلاجات المضادة للالتهابات، على سبيل المثال، تعمل مثبطات عامل التنخر الورمي ومعدلات مسار " NF-κB " على تقليل الإشارات الالتهابية التي تحفز موت الخلايا المبرمج الخارجي أثناء إعادة التروية. لقد مكنت التطورات في تكنولوجيا النانو وأنظمة التوصيل الدوائي المستهدف إلى تدخلات أكثر دقة. وتجري حاليًا العديد من التجارب لتقييم سلامة وفعالية العلاجات المستهدفة للميتوكوندريا ومعدلات موت الخلايا المبرمج في أمراض القلب والأوعية الدموية.

٦. عملية موت الخلايا المبرمج في أمراض المناعة الذاتية والالتهابات

٦,١ الاستراتيجيات العلاجية المستهدفة

تتمتع الأجسام المسببة للموت الخلوي المبرمج بإمكانات علاجية في تعديل الاستجابات المناعية. وقد تخفف من الالتهاب المرضي الملحوظ في

أمراض المناعة الذاتية من خلال توفير إشارات مضادة للالتهابات وتحفيز إزالة المضادات الذاتية. تعتمد الخلايا الجذعية الوسطية، التي تمت دراستها على نطاق واسع لخصائصها المعدلة للمناعة، على موت الخلايا المبرمج لتحقيق تأثيراتها العلاجية. تعيد هذه الخلايا برمجة الخلايا المناعية البلعمية؛ مما يؤدي إلى إنتاج بروتينات مضادة للالتهابات، وهذا يجعلها فعالة في علاج التهاب المفاصل الروماتويدي. تعتبر" ApoBDs " المشتقة من الخلايا المناعية الميتة مهمة في عملية الالتهاب. إنها تقدم إشارات (التهمني – Eat Me) مثل الفوسفاتيديل سيرين، إلى الخلايا البلعمية؛ مما يضمن التخلص الفعال من بقايا الخلايا الميتة دون تحفيز الاستجابات الالتهابية. يساهم خلل تنظيم هذه العملية في الالتهاب المزمن وأمراض المناعة الذاتية في إحداث آليتين مهمتين (شكل ١٢):

١ . نقص موت الخلايا المبرمج: يؤدي إلى تراكم الخلايا المناعية النشطة ذاتيًا، كما هو الحال في الذئبة الحمراء والتهاب المفاصل الروماتويدي.

٢ . الإفراط في موت الخلايا المبرمج: يؤدي إلى تلف الأنسجة والالتهاب المزمن، كما هو الحال في مرض التهاب الأمعاء ومرض الانسداد الرئوي المزمن.

٦,٢ الأساليب العلاجية

- **العلاجات القائمة على الأجسام المسببة للموت الخلوي المبرمج: إن هندسة هذه الأجسام لتوصيل جزيئات مضادة للالتهابات وإعادة برمجة الاستجابات المناعية هي طريقة علاجية جديدة لمنع التهاب المفاصل الروماتويدي.**
- **العلاجات القائمة على الخلايا الجذعية الوسطية: تعتمد هذه الخلايا على موت الخلايا المبرمج لتثبيط المناعة. تعيد هذه الخلايا برمجة الخلايا المناعية البلعمية التي تنتج بروتينات مضادة للالتهابات؛ مما يقلل من تلف الأنسجة. العلاجات القائمة على هذه الخلايا قيد البحث في علاج التهاب المفاصل الروماتويدي ومرض التهاب الأمعاء.**
- **استهداف المسارات الالتهابية: وأبرزها إشارات " Fas/FasL". يساهم موت الخلايا المبرمج بواسطة بروتين فاز " Fas" للخلايا اللمفاوية التائية "CTL" ذاتية التفاعل في أمراض المناعة الذاتية مثل الذئبة الحمراء. يمكن للعلاجات التي تستهدف إشارات " Fas"استعادة موت الخلايا المبرمج الطبيعي وتقليل المناعة الذاتية.**
- **العلاجات المضادة للسيتوكينات: يؤدي موت الخلايا المبرمج المفرط في الأنسجة الملتهبة إلى إطلاق السيتوكينات التي تديم الالتهاب. يمكن**

للعلاجات المضادة للسيتوكينات، مثل مثبطات عامل التنخر الورمي، أن تقلل من الالتهاب الناتج عن موت الخلايا المبرمج في أمراض مثل مرض التهاب الأمعاء.

٧. الاتجاهات المستقبلية للعلاجات القائمة على موت الخلايا المبرمج

فتحت التطورات الحديثة في مجال تكنولوجيا النانو والهندسة الحيوية آفاقًا جديدة للعلاجات القائمة على موت الخلايا المبرمج. على سبيل المثال، يمكن تصميم " ApoBDs " بشكل معين لتوصيل العوامل العلاجية بدقة إلى الأنسجة المستهدفة. تمكن التقنيات القائمة على " CRISPR " من التعديل الدقيق للجينات المسببة لموت الخلايا المبرمج؛ مما يوفر علاجات محتملة للاضطرابات الوراثية المرتبطة بخلل تنظيم موت الخلايا المبرمج. قد يؤدي الجمع بين منظمات موت الخلايا المبرمج مع مثبطات نقاط التفتيش المناعية أو العلاجات الكيميائية إلى تعزيز فعاليتها العلاجية.

٨. الاستنتاج

إن موت الخلايا المبرمج أمر بالغ الأهمية للحفاظ على التوازن الداخلي وضمان الأداء الفسيولوجي السليم للكائنات متعددة الخلايا. وتسلط طبيعته

المزدوجة، القادرة على الحفاظ على سلامة الأنسجة والمساهمة في الحالات المرضية، الضوء على أهميته في صحة الإنسان والمرض. وقد أدت القدرة على التحكم بالمسارات المبرمجة للموت إلى ابتكار استراتيجيات علاجية رائدة في علاج أمراض مختلفة، بما في ذلك السرطان والاضطرابات العصبية التنكسية وأمراض القلب والأوعية الدموية والأمراض المناعية الذاتية. وتتمثل الأفكار والتطورات الرئيسة من هذا الفصل فيما يلي:

١ . تلعب المسارات المبرمجة للموت دورًا مهمًا في التحكم بالمرض. وتشكل المسارات الداخلية (الميتوكوندريا) والخارجية (بواسطة مستقبلات الموت الخلوي) الأساس للتنظيم المبرمج للموت الخلوي. ويظهر استهداف هذه المسارات دورًا واعدًا في تحفيز أو تثبيط موت الخلايا المبرمج بشكل انتقائي في الأمراض التي يضعف فيها بقاء الخلايا أو تدميرها. وتكمن الإمكانات العلاجية لموت الخلايا المبرمج في مرونته؛ حيث يمكن استخدامه للقضاء على الخلايا السرطانية أو التالفة، كما هو الحال في علاجات السرطان، أو للحفاظ على مجموعات الخلايا، حسب الضرورة في الحالات العصبية التنكسية والقلبية الوعائية. علاوة على ذلك، يمكن استهداف موت الخلايا المبرمج للتطبيقات العلاجية في أمراض مختلفة، مثل:

▪ السرطان: العوامل التي تستهدف موت الخلايا المبرمج، بما في ذلك مثبطات بي سي أل–٢، وزيادة تعبير مستقبلات "Fas–TRAIL"، والعلاجات المستهدفة للميتوكوندريا، أظهرت تقدمًا كبيرًا في علاج السرطان. تهدف هذه العلاجات إلى استعادة آلية موت الخلايا المبرمج في الخلايا السرطانية؛ مما يسمح بالقضاء عليها مع الحفاظ على الأنسجة الطبيعية.

▪ الأمراض العصبية التنكسية: في حالات مثل مرض الزهايمر ومرض باركنسون، أظهرت الاستراتيجيات العلاجية التي تركز على تقليل موت الخلايا العصبية المفرط من خلال مثبتات الميتوكوندريا ومضادات الأكسدة ومعززات إصلاح الحمض النووي إمكانية إبطاء تقدم المرض.

▪ أمراض القلب والأوعية الدموية: موت الخلايا المبرمج أمر حيوي في علاج احتشاء عضلة القلب وإصابة نقص التروية وإعادته. وقد تم استخدام استراتيجيات مثل مثبطات الكاسبيزات، ومثبتات الميتوكوندريا، والعلاجات المضادة للالتهابات لحماية وظائف القلب وسلامة الأوعية الدموية.

▪ الأمراض المناعية الذاتية والالتهابية: أظهر تعديل موت الخلايا المبرمج باستخدام الأجسام المسببة للموت الخلوي والخلايا الجذعية الوسطية نتائج واعدة للتخفيف من الضرر الناجم عن خلل المناعة. تهدف هذه الأساليب

إلى تحقيق التوازن بين القضاء على الخلايا المناعية ذاتية التفاعل مع حماية الأنسجة السليمة.

٣. أصبحت الأجسام المسببة للموت الخلوي المبرمج، الاستراتيجية العلاجية الجديدة والتي كانت تعتبر ذات يوم بقايا خلوية لا نفع منها، ذات أدوار متنوعة في الاتصال الخلوي وتنظيم المناعة وتجديد الأنسجة. تتمتع هذه الأجسام بإمكانات كبيرة في التشخيص وتوصيل العقاقير والعلاج المناعي، على الرغم من استمرار التحديات في كيفية برمجتها في استهداف الخلايا التالفة فقط.

في حين تم إثبات الإمكانات العلاجية لموت الخلايا المبرمج في مجالات متعددة، لا تزال هناك العديد من التحديات، مثل قدرة الأورام والخلايا المرضية الأخرى على مقاومة العلاجات المسببة لموت الخلايا المبرمج؛ مما يتطلب استراتيجيات مركبة لتعزيز الفعالية. إن تحقيق التوازن بين تحفيز موت الخلايا المبرمج في الخلايا المريضة مع الحفاظ على الخلايا السليمة يشكل تحديًا بالغ الأهمية. والتقدم المحرز في مجال الطب الدقيق وتطوير المؤشرات الحيوية أمر حيوي لتحسين الانتقائية. وتوفر المجالات الناشئة مثل تكنولوجيا النانو وتحرير الجينات والهندسة الحيوية فرصًا جديدة لتعزيز توصيل وتحديد العلاجات

القائمة على موت الخلايا المبرمج. وعلى الرغم من النتائج السريرية الواعدة، فإن العديد من استراتيجيات استهداف موت الخلايا المبرمج تواجه حواجز أمام التطبيقات السريرية بسبب تعقيد مسارات موت الخلايا المبرمج والتباين الفردي في آليات المرض.

الخلاصة:

وفي الختام، تمثل العلاجات القائمة على موت الخلايا المبرمج تحولًا جذريًا في الطب الحديث؛ حيث توفر حلولًا مبتكرة لبعض التحديات الطبية الأكثر إلحاحًا. ويعمل الباحثون والأطباء على تطوير علاجات شخصية ومستهدفة تعمل على تحسين نتائج المرضى بشكل كبير من خلال الاستفادة من المسارات الجزيئية المعقدة لموت الخلايا المبرمج. ومع استمرار التقدم التكنولوجي في تحسين هذه الاستراتيجيات، فمن المرجح أن تتوسع التطبيقات العلاجية لموت الخلايا المبرمج؛ مما يبشر بعصر جديد من الطب الدقيق. وسيكون البحث المستمر والتعاون والابتكار ضروريًا للتغلب على التحديات الحالية وتحقيق الإمكانات الكاملة لموت الخلايا المبرمج في علاج الأمراض والتحكم بها.

المراجع:

References:

1. **Fischer U, Schulze-Osthoff K. Apoptosis-based therapies and drug targets. *Cell Death and Differentiation*, 2005a;12: 942–961.**
2. **Fischer U, Schulze-Osthoff K. New approaches and therapeutics targeting apoptosis in disease. *Pharmacological Reviews*, 2005b;57(2): 187–215..**
3. **Giacomini C, Granéli C, Hicks R, Dazzi F. The critical role of apoptosis in mesenchymal stromal cell therapeutics and implications in homeostasis and normal tissue repair. *Cellular and Molecular Immunology,* 2023;20(6): 570–582.**
4. **Hanahan D. Hallmarks of cancer: new dimensions. *Cancer Discovery*, 2022;12(1): 31–46.**
5. **Indran IR, Tufo G, Pervaiz S, Brenner C. Recent advances in apoptosis, mitochondria and drug resistance in cancer cells. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2011;1807(6): 735–745.**

6. Li X, Liu Y, Liu X, Du J, Bhawal UK, Xu J, Guo L, Liu Y. Advances in the therapeutic effects of apoptotic bodies on systemic diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(15): 8202.
7. Miao X, Wu X, You W, He K, Chen C, Pathak JL, et al. Tailoring of apoptotic bodies for diagnostic and therapeutic applications: advances, challenges, and prospects. *Journal of Translational Medicine,* 2024;22: 810.
8. Mustafa M, Ahmad R, Tantry IQ, Ahmad W, Siddiqui S, Alam M, et al. Apoptosis: A comprehensive overview of signaling pathways, morphological changes, and physiological significance and therapeutic implications. Cells, 2024;13: 1838.
9. Singh V, Khurana A, Navik U, Allawadhi P, Bharani KK, Weiskirchen R. Apoptosis and pharmacological therapies for targeting thereof for cancer therapeutics. *Sci,* 2022;(4)2: 15.
10. Vitale I, Pietrocola F, Guilbaud E, Aaronson SA, Abrams JM, Adam D, et al. Apoptotic cell death in

disease–current understanding of the NCCD 2023. *Cell Death and Differentiation*, 2023;30(5): 1097–1154.

11. **Xu X, Lai Y, Hua Z–C. Apoptosis and apoptotic body: disease message and therapeutic target potentials. *Bioscience Reports*, 2019;39(1): BSR20180992.**

خاتمة الكتاب

الحمد لله الذي بنعمته تتم الصالحات، والشكر والثناء له على منه وفضله الذي سهل لنا كل الصعاب والعوائق، لتأليف ومراجعة وطباعة هذا الكتاب الذي يعد من المؤلفات النادرة باللغة العربية التي يحتاج اليها طلاب الجامعات والوزارات والمستشفيات والمجتمع الكريم بوجه عام.

وتمثل عملية موت الخلايا عملية بيولوجية أساسية، فهي ضرورية لتطور الجنين، والحفاظ على توازن الأنسجة ووظائف الأعضاء لدى البالغين، كما تلعب دورًا محوريًا في الوظيفة المناعية السليمة. يتضح بشكل متزايد أن موت الخلايا المبرمج يلعب دورًا محوريًا في التسبب في عدد من الأمراض البشرية .فعلى سبيل المثال، يؤدي ازدياد موت الخلايا إلى فقدان الخلايا، وهو ما يرتبط بالإصابة بالأمراض التنكسية العصبية، في حين أن العيوب الجينية في آلياته تؤدي إلى تكاثر غير منظم للخلايا، وهو ما يُعد سمة مميزة للأورام السرطانية. ولذلك، فإن آليات الموت الخلوي قد تمثل أهدافًا علاجية مهمة للعديد من الأمراض البشرية. ويُعد الفهم الدقيق لكيفية بدء وانتشار هذه العملية من خلال بروتينات محفزة او مثبطة للموت الخلوي أمرًا بالغ الأهمية لتطوير استراتيجيات علاجية جديدة. وقد كشفت الدراسات الحديثة عن وظائف

أوسع للكايسبيزات، تتجاوز دورها المعروف في موت الخلايا، لتشمل عمليات غير موت الخلية مثل تنظيم دورة الخلية وإصلاح الحمض النووي. وقد أظهرت المثبطات الاصطناعية للكايسبيزات او بروتينات بي سي أل–٢، نتائج مشجعة في نماذج تجريبية لعدد كبير من الأمراض البشرية.

وفي ختام كتابنا هذا، نرجو الله عز وجل أن نكون قد وفقنا في إظهار أهمية هذا الفرع الفريد وبيان علاقته بالأمراض، راجيًا الله أن ينفع به من قرأه، وأسال الله أن يجعله خالصا لوجه الكريم وصدقة جارية عنا وعن والدينا.

المؤلفين

المصطلحات الأكثر شيوعا

انتشار الورم	**Metastasis**
إنترفيرون	**interferon**
إنترلوكين–٢	**IL–٢**
إحتشاء عضلة القلب	**Myocardial Infarction**
اجسام مضادة–الاضداد	**Antibodies**
التهاب	**flammationIn**
التهاب المفاصل الروماتيزمي	**Reumatoid arthritis**
استروجين	**ER**
إصابة ما بعد الإقفار	**Reperfusion Injury**
أمراض القلب الإقفارية	**Ischemic Heart Disease**
اعتلال عضلة القلب	**Cardiomyopathies**
اختبار تقنية تنل	**TUNEL**
باركنسون	**PD**
بكتريا	**Bacteria**
بيرفورين	**Perforins**
تجديد ذاتي	**Self–renewal**
تصلب المتعدد	**Multiple sclerosis**

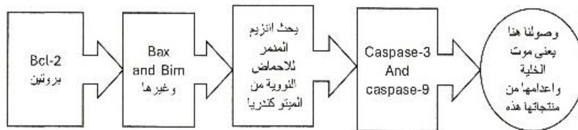
Differentiation	تمايز
necrosis	تنخر خلوي
ROS	جذور الأكسجين التفاعلية
Bcl-٢	جزئ بي سي أل-٢
Bax	جزئ باكس
Bak	جزئ باك
Bad	جزئ باد
Fas	جزئ فاز
Macrophages	خلايا بلعمية كبيرة
CTL	خلايا تائية ذات سمية
Th	خلايا تائية مساعدة
Dendritic	خلايا تشجرية
Memory Cells	خلايا ذاكرة
NK cells	خلايا قاتلة طبيعية
Lymphocytes	خلايا لمفاوية
Neutrophils	خلايا متعادلة "النيتروفيل"
Haematopoietic stem cells	خلايا جذعية دموية
Erythrocyte	خلايا دم حمراء
Megakaryocyte	خلايا صفائح دموية

ذئبة حمراء	SLE
زهايمر	AD
سايتوكينات	cytokines
سرطان الدم النخاعي الحاد	AML
سرطان الدم اللمفاوي الحاد	ALL
سرطان الدم النخاعي المزمن	CML
سرطان الدم الليمفاوي المزمن	CLL
سرطان الورم النقوي المتعدد	MM
سكري	DM
سيتوكروم–سي	cytochrome c
صدفية	Psoriasis
ضموري تصلب جانبي	ALS
ضمور عضلات الشوكي	SMA
عائل	Host
عامل تنخر ورمي	TNF
عدوى	infection
عدم انتظام ضربات القلب	Arrhythmias
عملية تكوين الدم	Hematopoiesis
فشل القلب	Heart Failure

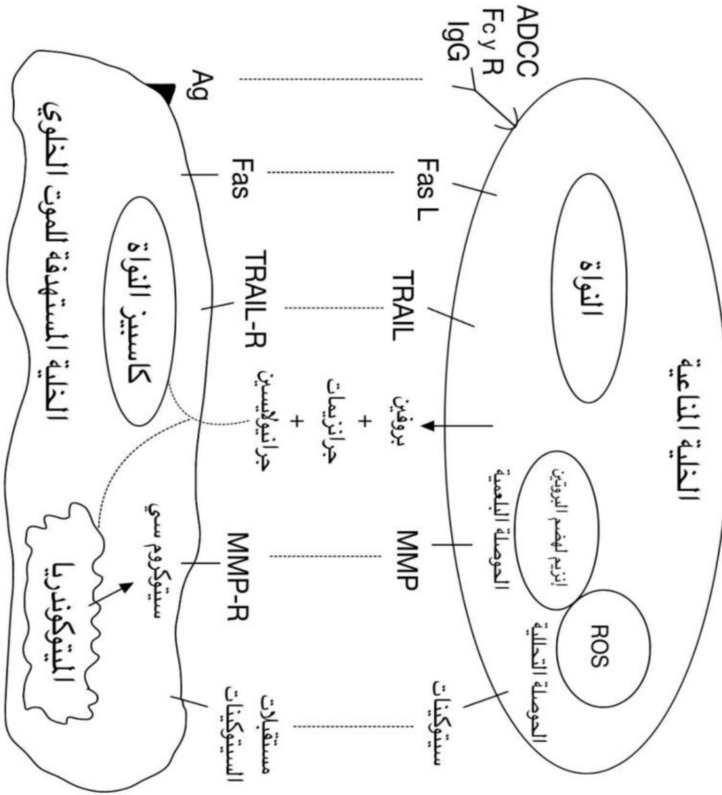
Virus	فيروس
HIV	فيروس نقص المناعة البشرية
Ankylosing spondylitis	فقار مقسط
Granzyme	قرانزايم
caspases	كاسبيزات
Complement	متممة
Antigens	مستضدات
PR	مستقبلات بروجستيرون
MHC –HLA	مستضدات خلايا بشرية بيضاء
Cell Cycle Checkpoint inhibitors	مثبطات نقاط تفتيش دورة الخلية
Apoptosis	موت خلوي
HD	هنتنغتون

الرســــومات

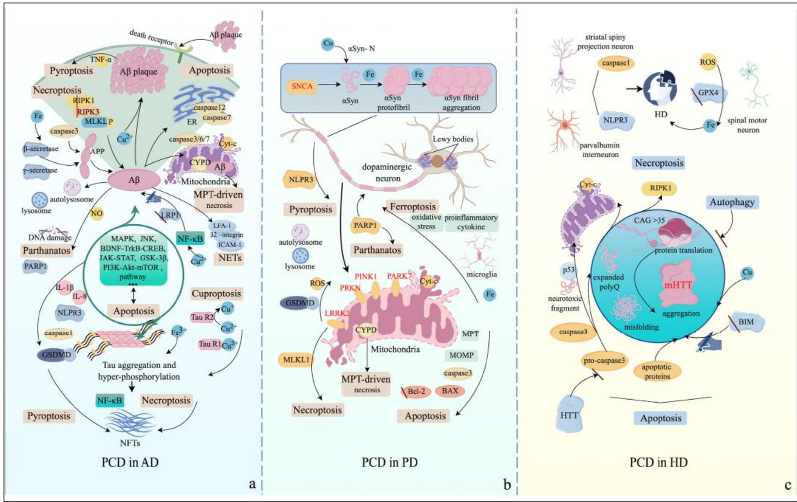
Bcl-2
بالموت الخلوي وعلاقته



شكل (١) : أهمية دور بروتين (بي سي أل–٢)



شكل (٢) : طرق مبسطة لإحداث الموت الخلوي للخلية المستهدفة بواسطة الخلية المناعية

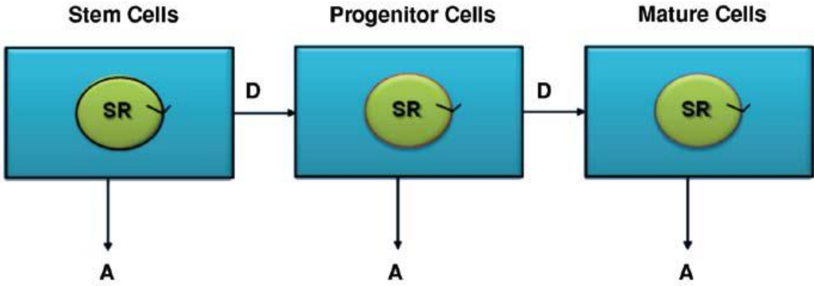


شكل (٣) : دور الموت الخلوي في:

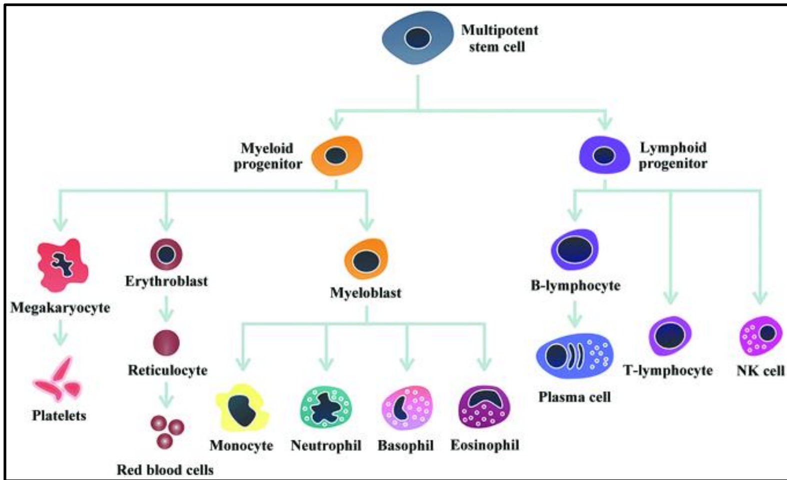
(أ) الزهايمر

(ب) باركنسون

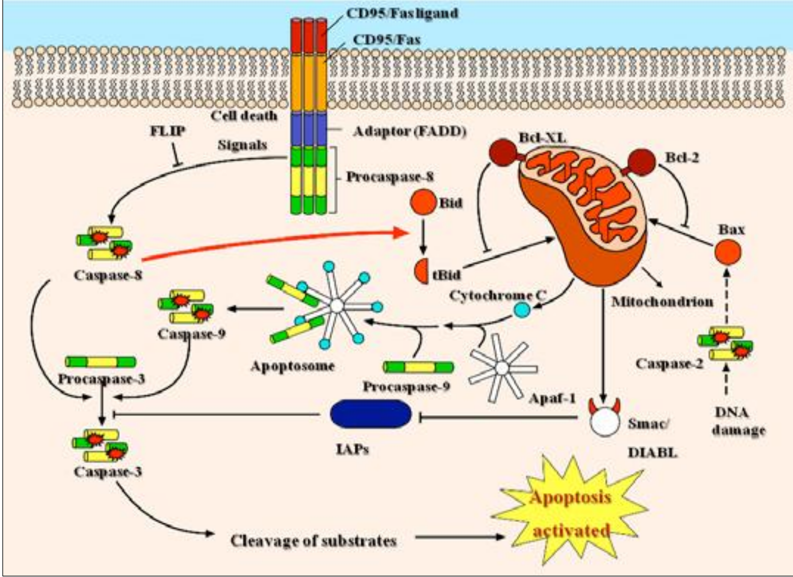
(ج) هنتنغتون



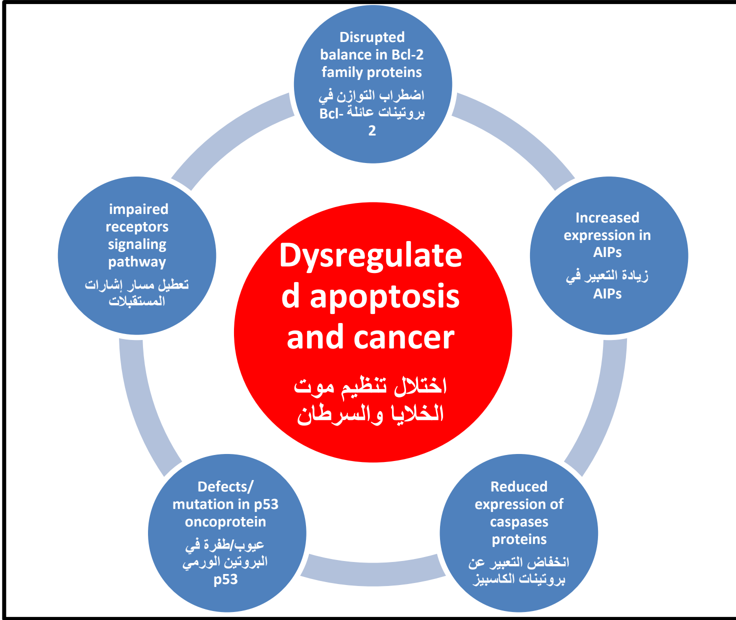
شكل (٤) : وظائف الخلايا الجذعية: التمايز أو التكاثر أو الموت الخلوي بشكل متناغم.



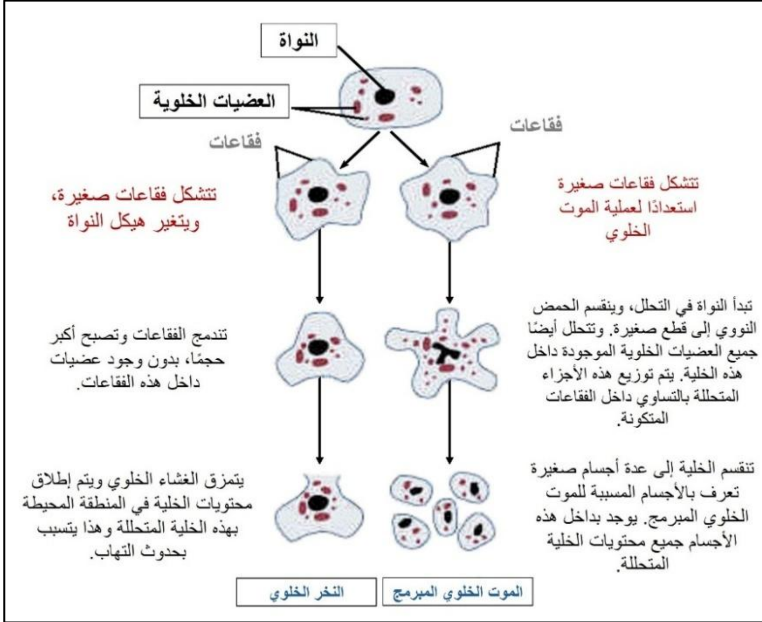
شكل (٥) : توالد وتمايز الخلايا الدموية من نخاع العظم



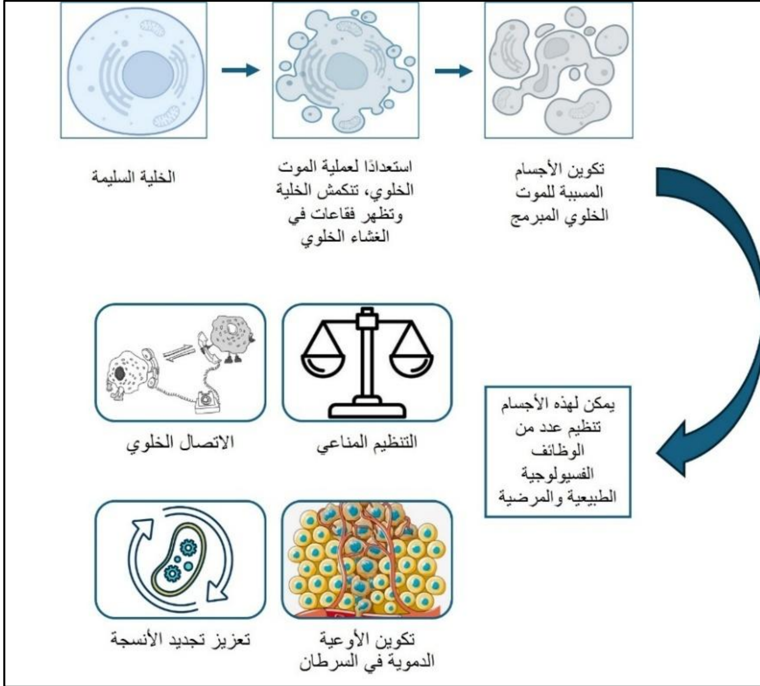
شكل (٦) : مسارات الموت الخلوي داخل وخارج الخلية



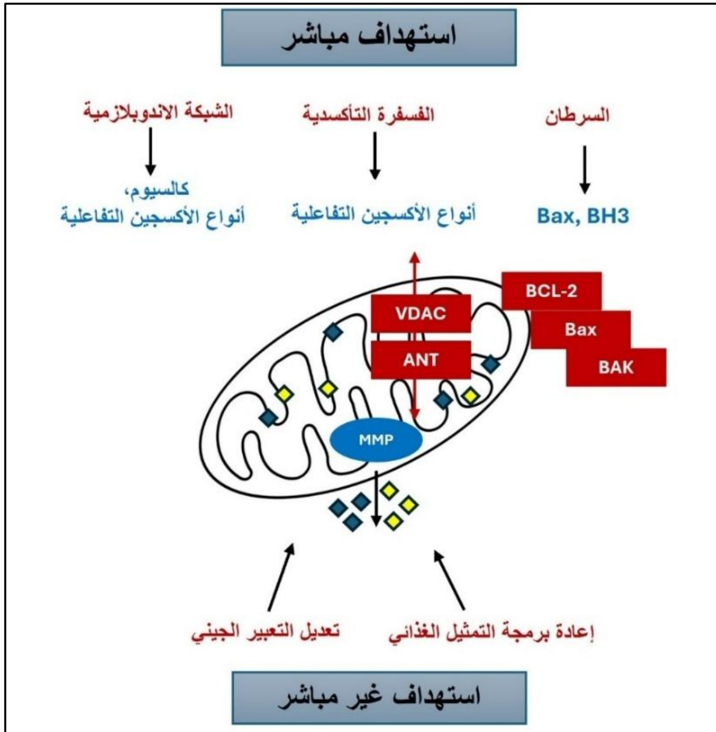
شكل (٧) : مضاعفات اختلال الموت الخلوي داخل الخلية



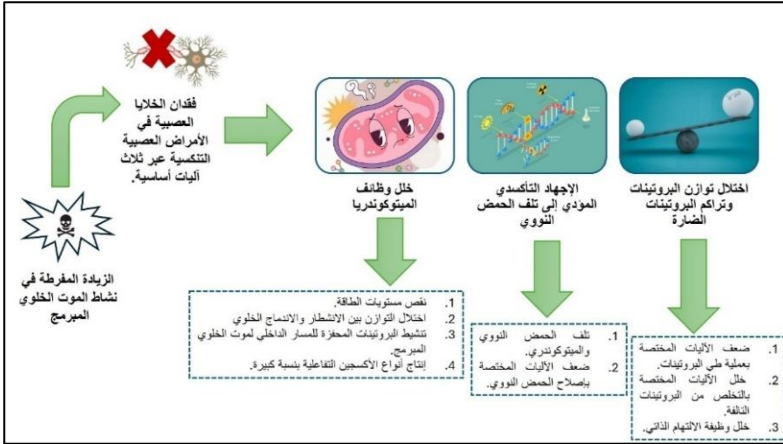
شكل (٨): توضح الصورة الفرق بين الموت الخلوي المبرمج والنخر الخلوي في الوضع الفسيولوجي الطبيعي من خلال سلسلة من الرسومات التوضيحية.



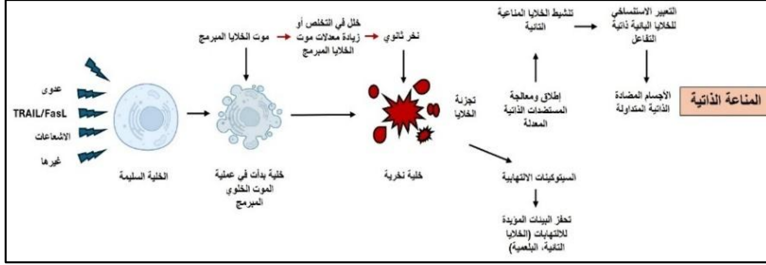
شكل (٩): توضح الصورة مراحل الموت الخلوي المبرمج ودور الأجسام المسببة للموت الخلوي في العمليات الفسيولوجية والمرضية.



شكل (١٠): توضح الصورة دور الميتوكوندريا كهدف واعد في العلاج الكيميائي للسرطان؛ حيث تلعب دورًا رئيسًا في تنظيم الموت الخلوي المبرمج والتأثيرات المختلفة الناجمة عن السرطان، الإجهاد التأكسدي، والشبكة الإندوبلازمية.



شكل (١١): توضح الصورة دور الموت الخلوي المبرمج المفرط في تطور الأمراض العصبية التنكسية؛ حيث يؤدي فقدان الخلايا العصبية إلى اضطرابات وظيفية في الدماغ والجهاز العصبي.



شكل (١٢) : دور الأجسام المسببة للموت الخلوي المبرمج في المناعة الذاتية من خلال آلية التفاعل الخلوي والاستجابة المناعية.



اليوم الوطني السعودي 95

SAUDI NATIONAL DAY 95



